

Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires : M. G. VAN HAVERBEKE.
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELF	
M. C. PAVAU	M. ECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. BRAUN Jean-Pierre, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. DORCHIES Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. EUZEBY Jean, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. TOUTAIN Pierre-Louis, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^{re} CLASSE

M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*
Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*
M. CORPET Denis, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*
M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. MARTINEAU Guy, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
M. REGNIER Alain, *Physiopathologie oculaire*
M. SAUTET Jean, *Anatomie*
M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2^{de} CLASSE

Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Pharmacologie et Thérapeutique*
M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistique, Modélisation*
M. DUCOS Alain, *Zootecnie*
M. DUCOS DE LAHITTE Jacques, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*
M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
M. PICAVET Dominique, *Pathologie infectieuse*
M. SANS Pierre, *Productions animales*
Mme TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

INGENIEUR DE RECHERCHE

- M. **TAMZALI Youssef**, *Responsable Clinique Equine*
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine, Ophtalmologie*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, (DISPONIBILITE) *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du Bétail*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
Mme **TROGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUEL

- Mlle **BUCK-ROUCH**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie du bétail*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie*
M. **SEGUELA Jérôme**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **GIN Thomas**, *Production et pathologie porcine*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*
Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*

REMERCIEMENTS

Au Président de thèse,

Monsieur le Professeur POURRAT

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Néphrologie et immunologie clinique

Vous m'avez fait l'honneur de présider le jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

Au jury de thèse,

Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Physiologie et thérapeutique

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, pour m'avoir guidé et soutenu pendant sa réalisation, et pour m'avoir fait confiance, veuillez accepter l'expression de ma sincère gratitude.

Monsieur le Docteur Brice REYNOLDS

Ingénieur de recherches à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Médecine interne

Pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de thèse, veuillez recevoir mes hommages respectueux.

Monsieur le Docteur Vincent BIOURGE

Docteur Vétérinaire au Centre de Recherches Royal Canin

Pour votre soutien dans l'élaboration de ce travail, qu'il me soit permis de vous remercier vivement.

A **Royal Canin**, et en particulier au **Docteur Vincent BIOURGE**, pour le soutien financier apporté à cette étude.

Au laboratoire central de l'ENVT, et en particulier à **Madame Claude GERMAIN**, pour les dosages réalisés.

A **Monsieur Michel LETUPPE** et **Monsieur Pierre DELACQUIS**, éleveurs de Berger allemands, pour leur collaboration et leur accueil lors de ce travail.

A **mes parents**, qu'ils retrouvent dans cette thèse la reconnaissance que leur porte leur fils, merci de l'éducation que vous m'avez donné, la distance ne modifie en rien mon attachement.

A **mon frère**, pour avoir été à mes côtés dans tous les bons moments passés depuis 25 ans et pour tous ceux à venir.

A **ma petite sœur adorée**, pour son aide dans la correction de cette thèse, je suis fier d'avoir une sœur si brillante.

A **papi**, pour sa gentillesse et sa bonne humeur à chaque fois que l'on vient piquer ses chocolats, merci d'être un si bel exemple pour moi. Une pensée pour **mamie**.

A **mon parrain Christian**, pour son entrain et la gaieté qu'il apporte à chaque instant passé en sa présence.

A **ma marraine Evelyne et à François**, pour leur générosité et leur soutien.

A **ma famille** : mes cousins, cousines, oncles et tantes avec qui j'ai partagé de bons moments ; notamment aux Déal, Mickaël, Thérèse et Jean-Louis, Titi et Annick, et tous les autres.

A **Dominique et Jean-Paul**, pour être des beaux-parents rêvés, pour leur aide et leur soutien dans l'élaboration de cette thèse, pour le cadre de vie idéal qu'ils nous offrent ; retrouver le témoignage de mes remerciements dans l'amour que je porte à votre fille. Encore merci.

A **Cyril, Vanessa et Léo-Paul**, pour être une jeune famille formidable avec qui j'ai plaisir de partager de bons moments.

A **la belle famille** : merci aux toulousains pour leur générosité, à papi Fernand et mamie Madeleine, et à tous les autres pour leur gentillesse.

A **Greg et Claude**, mes amis d'enfance, la 3 est véritablement unie, notre amitié est inqualifiable ; vous êtes super.

A tous ceux qui m'ont accompagné à l'école : aux VRC, Fabrice, Olivier, Marie, Alex A. et les autres ; et à tous les acteurs de cette thèse : David, Nathaniel, Cécile, Catherine, Sophie, Carole, Yann, Patrice ROUBY et Sylvie PUEL.

A tous ceux qui m'ont fait avancer : à la Clinique Vétérinaire de Thiviers et la maison Tarrade ; à la Clinique Vétérinaire du Parc à Saintes.

A **Anne Sophie**, douceur de ma vie, je te remercie d'avoir croisé ma route et d'en avoir fait un immense champ d'amour, parsemé de tous ces moments de joie qui font de ma vie un véritable paradis. Merci pour ton aide et pour ton soutien tous les jours, et merci encore pour ces années passées et à venir. Je t'aime.

PLAN

TABLE DES ILLUSTRATIONS	11
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	15
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....	17
1. <u>LE CHIEN DE RACE BERGER ALLEMAND</u>	17
1.1. <i>Historique de la race.....</i>	17
1.2. <i>Standard de race</i>	18
1.3. <i>Le Berger allemand dans la société actuelle</i>	20
1.4. <i>Affections héréditaires ou à prédisposition raciale rencontrées chez le Berger allemand et ayant une répercussion sur la fonction rénale.....</i>	26
2. <u>DETERMINATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE</u>	31
2.1. <i>Rappels sur la filtration glomérulaire</i>	31
2.2. <i>Principe de clairance.....</i>	32
2.3. <i>Utilisation de la créatinine comme marqueur du débit de filtration glomérulaire.....</i>	34
2.4. <i>Facteurs de variations physiologiques du débit de filtration glomérulaire</i>	37
ETUDE EXPERIMENTALE	41
1. <u>MATERIELS ET METHODES</u>	41
1.1. <i>Critères d'inclusion et d'exclusion des chiens</i>	41
1.2. <i>Préparation des solutions de créatinine à injecter</i>	42
1.3. <i>Administration de la créatinine, début de la cinétique.....</i>	42
1.4. <i>Prélèvements sanguins et stockage</i>	43
1.5. <i>Dosages</i>	43
1.6. <i>Analyses pharmacocinétiques</i>	44
1.7. <i>Analyses statistiques</i>	44
2. <u>RESULTATS</u>	46
2.1. <i>Caractéristiques de la population testée.....</i>	46
2.2. <i>Résultats des analyses pharmacocinétiques</i>	48
2.3. <i>Résultats des analyses statistiques</i>	49
3. <u>DISCUSSION</u>	53
3.1. <i>Population étudiée</i>	53
3.2. <i>Mise en œuvre du test.....</i>	53
3.3. <i>Discussion des résultats.....</i>	54
CONCLUSION.....	57
BIBLIOGRAPHIE	59
ANNEXE 1.....	64

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<u>Figure 1</u> : DUCHESSE, Berger allemand ayant appartenu à M. DUPERRON René, 1996...	20
<u>Figure 2</u> : effectifs de naissance de la race Berger allemand inscrits au LOF de 1956 à 2006, d'après le site officiel de la SCC : http://www.scc.asso.fr/	22
<u>Figure 3</u> : profils plasmatiques individuels de la créatinine en fonction du temps chez 54 chiens adultes et sains de race Berger allemand, après administration intraveineuse d'un bolus de créatinine (40 mg/kg).....	48
<u>Tableau 1</u> : statistiques descriptives du poids, de l'âge, de l'hématocrite et des variables biochimiques chez les 54 chiens de race Berger allemand.....	47
<u>Tableau 2</u> : paramètres pharmacocinétiques de la créatinine chez 54 chiens adultes et sains de race Berger allemand, après administration intraveineuse d'un bolus de créatinine (40 mg/kg).....	49
<u>Tableau 3</u> : effet du poids, du glucose, de l'ASAT, de l'ALAT, de la CK, des PAL et du cholestérol sur la clairance plasmatique de la créatinine exogène après l'administration intraveineuse d'un bolus de créatinine (40 mg/kg) chez 54 chiens adultes et sains de race Berger allemand.....	50
<u>Tableau 4</u> : effet du poids, du glucose, de l'ASAT, de l'ALAT, de la CK, des PAL et du cholestérol selon un modèle à deux ou trois variables sur la clairance plasmatique de la créatinine exogène après administration intraveineuse d'un bolus de créatinine (40 mg/kg) chez 54 chiens adultes et sains de race Berger allemand.....	51
<u>Tableau 5</u> : stratégies limitées de prélèvements chez 53 chiens adultes et sains de race Berger allemand.....	52

LISTE DES ABREVIATIONS

- ALAT : alanine-amino transférase
- ASAT : aspartate-amino transférase
- AUC : area under the curve : aire sous la courbe
- Ca : calcémie
- CHOL : cholestérolémie
- Cl : chlorémie
- CL : clairance
- CK : creatine kinase plasmatique
- CREAT : créatininémie
- DFG : débit de filtration glomérulaire
- EUSV : Union Européenne des Associations de Berger Allemand
- FCI : Fédération cynologique internationale
- h^2 : héritabilité
- K : kaliémie
- LOF : Livre des Origines Françaises
- MRT : temps moyen de résidence
- M1 : molaire 1
- M2 : molaire 2
- Na : natrémie
- NO : angle de Norberg-Olson
- P : phosphorémie
- PAL : phosphatase alcaline
- PROT : protéines totales plasmatiques
- PM3 : prémolaire 3
- PM4 : prémolaire 4
- RCI : Règlement de Concours Internationaux
- SCBA : Société Centrale du Berger Allemand
- SCC : Société Centrale Canine
- SV : Verein für deutsche Schäferhunde

- TG : triglycémie
- $T_{1/2}$: temps de demi-vie
- V_d ou V_{ss} : volume de distribution
- WUSV : Union Mondiale des Associations de Berger Allemand

INTRODUCTION

L'évaluation quantitative de la fonction rénale chez le chien reste en médecine vétérinaire courante encore difficile. En effet, il est usuel d'estimer la faculté fonctionnelle des reins par la seule mesure des valeurs de créatinine et d'urée plasmatiques ; or, ces deux marqueurs sont peu sensibles car plus de 67% de la masse fonctionnelle rénale doit être atteinte pour altérer leur concentration sanguine.

La mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) est considérée comme le test pivot en exploration fonctionnelle rénale. Plusieurs méthodes de mesure du DFG ont été mises au point chez le chien, avec comme méthode de référence la clairance urinaire de l'inuline.

Alors que beaucoup de ces méthodes se révèlent contraignantes pour un usage en clinique vétérinaire, il se trouve que le test de la clairance plasmatique de la créatinine exogène administrée en bolus intraveineux, déjà validé chez le chien depuis 2002 (WATSON et coll., 2002), semble à la fois facilement réalisable, précis et peu invasif.

Il a été cependant montré que le DFG du chien est à la fois poids-dépendant et race-dépendant (LEFEBVRE et coll., 2004), d'où l'intérêt d'évaluer la fonction rénale pour chacune des races canines.

L'objectif de cette étude a été de déterminer le DFG par le test de la clairance plasmatique de la créatinine exogène sur un échantillon de chiens adultes, sains, non gestants ou en lactation, et de race Berger allemand, race qui est la plus représentée en France.

L'effet de différentes covariables (dont le poids) sur le DFG a été évalué afin de déterminer un ou plusieurs modèles permettant d'estimer la clairance plasmatique de la créatinine exogène. De façon similaire, l'effet de ces mêmes covariables sur la créatininémie basale a été étudié.

La méthode utilisée dans cette étude, nécessitant 7 prélèvements répartis sur 480 minutes, a été comparée à des stratégies limitées de prélèvements pour définir éventuellement un protocole moins lourd en termes de nombre de prélèvements.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1. LE CHIEN DE RACE BERGER ALLEMAND

1.1. Historique de la race

Les données historiques présentées ici sont issues du site : [http : //www.berger-allemand.org/](http://www.berger-allemand.org/). La race, apparue à la fin du XIX^{ème} siècle, est originaire d'Allemagne. Un grand nombre de chiens, appelés chiens de berger, était utilisé pour la garde des troupeaux de moutons. Les maîtres bergers ont alors voulu améliorer la qualité de leurs chiens au travail en exerçant une pression de sélection empirique. Ainsi, sans se soucier de l'aspect phénotypique, les animaux devaient être rustiques, robustes, puissants, doués de compréhension, d'obéissance, de vigilance et d'incorruptibilité dans la surveillance et la garde des troupeaux.

En 1891, les éleveurs, pour accélérer ce processus de sélection basé sur les qualités utilitaires, réalisèrent une première tentative de regroupement en créant une société, le Phylax, mais ce fut un échec.

C'est au capitaine de Cavalerie Max Emil von Stephanitz et à Arthur Meyer que l'on doit la naissance de la race, le 22 avril 1899, jour où ils créèrent à Karlsruhe le club de race nommé Verein für deutsche Schäferhunde (SV). Le premier standard de race fut publié le 28 septembre de la même année avec comme critère unique : « Est Berger allemand tout chien de berger vivant en Allemagne, qui, grâce à un exercice constant de ses qualités de chien de berger, atteint la perfection de son corps et de son psychisme dans le cadre de sa fonction utilitaire ». La puissance et la grande résistance physique et morale des chiens sont alors vivement recherchées. Une exposition annuelle d'élevage est créée pour uniformiser la race, en recherchant des chiens répondant à des critères de sélection basés sur une morphologie adaptée à de nombreuses facultés utilitaires.

Le premier chien inscrit au livre des origines du SV n'est autre que le chien de von Stephanitz : Horand von Grafath. Ce club permit d'organiser la sélection de la race et son activité prit rapidement de l'ampleur : dès 1902, un journal est édité pour tous les membres du SV, et un an plus tard un registre de sélection paraît avec la compilation des performances des meilleurs reproducteurs. Citons notamment : Roland von Starkenburg, Klodo von Boxberg,

Volker von Sonnenstein, Lex von Wildsteiger, Ulk von Arlett, Quando von Arminius, Odin von Tannenmeise, Jeck von Noricum, Zam von der Wienerau, Visum von Arminius qui ont laissé leurs empreintes dans la sélection du Berger allemand.

Durant la première guerre mondiale, un grand nombre de chiens allemands fut importé en France. Ces chiens de berger étaient reconnus comme étant des Bergers d'Alsace. Georges Barais créa en 1920 la Société du Chien de Berger d'Alsace, vite remplacée le 8 octobre 1922 par la Société du Chien de Berger allemand (SCBA) après avoir officiellement reconnu les origines germaniques des chiens. Comme pour leurs homologues d'outre-rhin, un livre officiel d'élevage fut édité. En 1958, la Société Centrale Canine (SCC) prit le relais pour les inscriptions au livre des origines françaises (LOF).

Les deux guerres mondiales, décimant malheureusement une bonne partie de l'effectif des Bergers allemands, eurent toutefois l'avantage de montrer les qualités de tels chiens. Il s'en suivit dès 1945, une dissémination de la race à travers le monde entier élargissant alors la base d'élevage. Pour regrouper les éleveurs et concentrer les efforts de sélection, l'Union européenne des Associations de Berger allemand (EUSV) et l'Union mondiale des Associations de Berger allemand (WUSV) furent créées, respectivement, en 1968 et en 1974. Un premier championnat international de travail WUSV eut lieu en 1988.

Le Berger allemand, chien utilitaire ou de compagnie, représente une race sélectionnée depuis la fin du XIX^{ème} siècle. Actuellement, cette race est la plus répandue dans le monde.

1.2. Standard de race

C'est au cours de la première assemblée générale du Club allemand du Berger allemand, le 20 septembre 1899, que le premier texte définissant le standard de race a été rédigé selon les propositions de M.E. von Stephanitz et A. Meyer. La vocation première était de sélectionner des chiens hautement utilitaires dans la garde de troupeaux. Compte tenu de la diminution du nombre de troupeaux et des nombreuses qualités des chiens Bergers allemands (qualités physiques et morales, résistance aux intempéries et aux variations climatiques, flair hors norme...), de nombreuses autres utilités leur sont logiquement attribuées (voir 1.3.2. les utilisations du Berger allemand). De ce fait, le premier texte sur le standard de race a été complété à de multiples reprises :

- le 28 juillet 1901 lors de la 6^{ème} assemblée des membres.

- le 17 septembre 1909 lors de la 23^{ème} assemblée des membres à Cologne.
- le 5 septembre 1930 à la réunion du comité directeur et du comité consultatif à Wiesbaden : apparition de défauts majeurs (problème de caractère, albinisme) et de défauts secondaires (poils trop courts, manque de sous-poil, crâne mal conformé ou trop massif, oreilles mal portées, queue enroulée mal portée ou courte).
- le 25 mars 1961 lors de la commission d'élevage et du comité directeur : pour faire disparaître l'image de la guerre, on recherche des chiens courageux, vigilants, mais sans agressivité dans ses relations avec l'homme. Les défauts secondaires de 1930 deviennent éliminatoires, la taille est précisée, seul le poil ras existe (dur, dur-long ou long).
- le 30 août 1976 à la séance de la WUSV : modification de la taille. On insiste sur les qualités de pisteur, la tête est définie par des proportions, la denture doit être complète, on précise des angulations pour l'encolure, la croupe et les membres, on ne veut que des poils courts.
- les 23 et 24 mars 1991 lors des comités directeurs et consultatifs.

C'est ainsi que le standard actuel a été établi (figure 1) après plus d'un siècle de sélection, dans l'objectif de créer un chien d'utilité hautement qualifié, prenant en considération aussi bien ses aptitudes physiques que son caractère et son comportement. L'évolution semblait esthétique, mais toujours en rapport avec la vocation d'un chien trotteur, c'est-à-dire développer une cuisse puissante pour favoriser une prise de terrain maximale sans mettre le dos à mal. C'est pourquoi le standard s'accompagne d'une surveillance systématique des croupes, d'épreuves d'endurance et de travail.

Le standard de la Fédération cynologique internationale (F.C.I). N°166 / 05.05.1994 / F est retranscrit en annexe 1.



Figure 1 : DUCHESSE, Berger allemand ayant appartenu à M. DUPERRON René, 1996.

1.3. Le Berger allemand dans la société actuelle

1.3.1. Le Berger allemand en chiffre ([http : //www.scc.asso.fr/.](http://www.scc.asso.fr/))

Au premier plan lors de la première guerre mondiale, le Berger allemand a su s'implanter de façon concrète à l'étranger, au niveau mondial, parfois ramené par des soldats revenant du front, puis aidé également un peu plus tard par la diffusion de Rintintin, série américaine qui a fait le tour du monde.

L'ascension de la race est alors fulgurante, aussi bien dans les pays limitrophes de l'Allemagne (France, Suisse, Autriche) que dans d'autres pays plus éloignés (Amérique) dès l'après-guerre. Puis, plus tard, des pays tels que l'Italie, l'Espagne et le Portugal sont tombés eux aussi sous le charme de ce chien. Encore plus récemment, la Chine, le Japon, la Russie, la Tchéquie, la Hongrie et les pays nordiques se sont lancés dans la sélection du Berger allemand, reconnu également en Afrique du Sud, en Argentine, en Equateur, au Canada, au Danemark, états qui ont vu la naissance d'un club de race Berger allemand reconnu par la WUSV.

En résumé, il est clair que le Berger allemand est devenu un compagnon populaire dans la plupart des nations quand bien même la concurrence devient particulièrement vive avec des races telles que le Labrador retriever ou le Golden retriever. En effet, les données

récentes (2001) reflètent toujours l'attrait de l'homme pour cet animal unique au niveau mondial :

- numéro 1 en Allemagne avec 21372 naissances enregistrées
- numéro 2 en Australie derrière le Labrador avec 4631 naissances
- numéro 1 en Belgique avec 2041 naissances
- numéro 5 au Brésil avec 3960 naissances
- numéro 2 en Espagne derrière le Yorkshire avec 7620 naissances
- numéro 3 en Hongrie avec 4432 naissances
- numéro 1 en Italie avec 26396 naissances
- numéro 2 au Pays-Bas derrière le Labrador avec 3734 naissances
- numéro 2 au Royaume-Uni derrière le Labrador avec 14270 naissances
- numéro 3 aux Etats-Unis d'Amérique avec 46963 naissances

En France, cela fait plus d'un demi-siècle que le Berger allemand est la race numéro 1, usufruit d'un travail rigoureux de la part des quelques mille éleveurs français dont 157 sont promus et reconnus par la SCBA ([http : //www.berger-allemand.org/](http://www.berger-allemand.org/)). Cet athlète a su conquérir les Français par son aptitude à être un compagnon équilibré, sociable et réfléchi, idéal pour la famille.

L'essor de la race a lieu dans les années 70. En effet, à cette période, le Berger allemand est en représentation permanente dans la société : peinture, sculpture, philatélie, littérature, cinéma, télévision avec Mabrouk comme leader dans «30 millions d'amis», jouets pour enfants, publicité... Quelques années plus tard, le Berger allemand est toujours le chien préféré des français malgré l'émergence des Retrievers et autres chiens dits «à la mode». En 2001, les chiens de race et de type Berger allemand représentent près de 10% de la population canine en France. De plus, le récapitulatif des naissances enregistrées au LOF par les services de la SCC (11019 naissances en 2006) met en évidence cette place prépondérante qu'occupe le Berger allemand depuis un demi-siècle (figure 2).

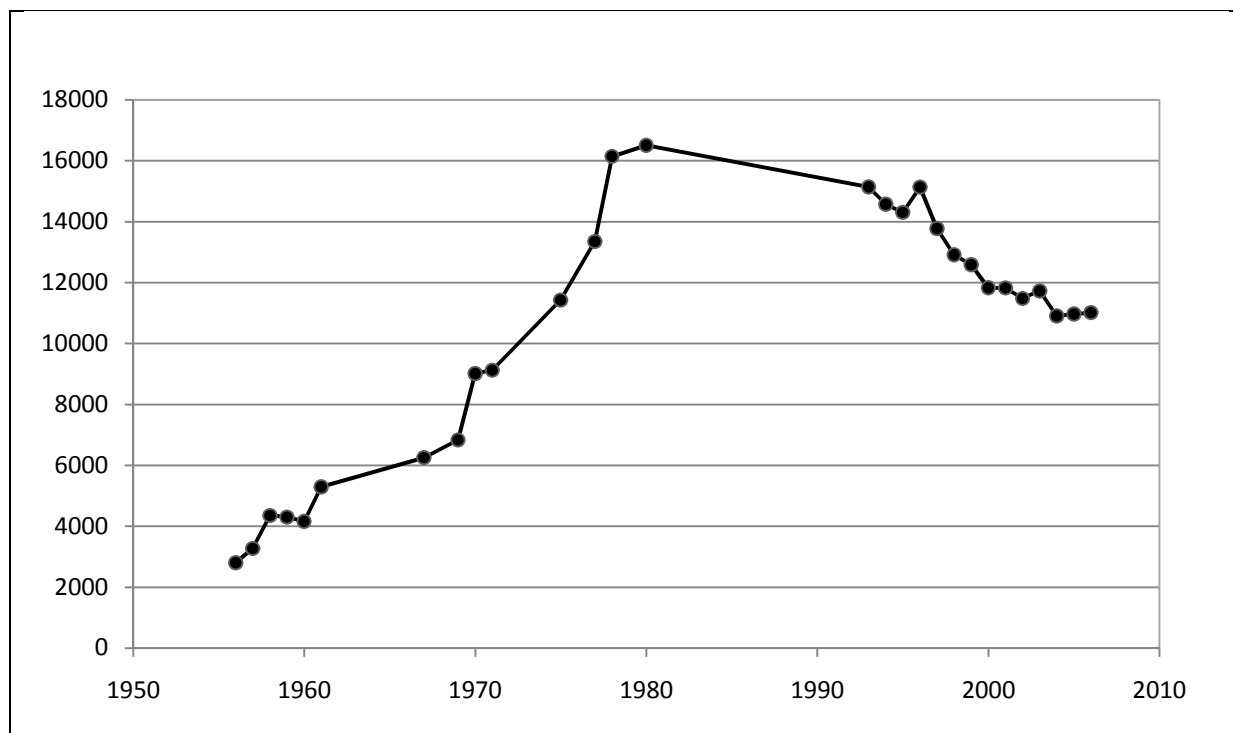


Figure 2 : Effectifs de naissance de la race Berger allemand inscrits au LOF de 1956 à 2006, d'après le site officiel de la SCC : <http://www.scc.asso.fr/>

1.3.2. Les utilisations du Berger allemand

Bien qu'à la base reconnu comme étant un chien de berger destiné à la garde et à la protection des troupeaux, le Berger allemand est devenu un auxiliaire fortement demandé et apprécié aussi bien comme chien au service de la société que chien de sport et de loisirs, ou encore comme chien de famille.

1.3.2.1. Un chien au service de la société

De par ses qualités à la fois physiques et comportementales mais aussi par ses remarquables facultés de travail, de stabilité psychique et de courage, il était normal que le Berger allemand devienne le leader des chiens auxiliaires de l'homme (PERRIN, 2003 ; Encyclopédie du Berger allemand, Royal Canin, 2003 ; [http : //www.berger-allemand.org/](http://www.berger-allemand.org/)).

Bien que d'autres excellentes races (Retriever, Berger belge...) démontrent leur capacité à satisfaire la société dans diverses demandes, le Berger allemand continue d'être

égal à lui-même : un chien attachant et dévoué, à qui l'homme confie de plus en plus de tâches essentielles telles que :

- L'assistance aux malvoyants : la première école de chiens de guide d'aveugle au monde fut créée en 1916 en Allemagne, en relation avec des milliers de soldats revenant du front en ayant perdu la vue suite à l'action de gaz toxiques. Le Berger allemand devient alors le chien de référence dans ce domaine. Aujourd'hui, de nombreuses écoles se sont créées dans le monde. Bien que l'utilisation du Labrador retriever ou du Golden retriever soit préférée à celle du Berger allemand, ce dernier ne constitue pas moins de 30% des effectifs de chiens guides d'aveugle dans le monde.

- L'assistance aux handicapés : depuis de nombreuses années ont commencé des actions de formation de chiens visant à aider la réinsertion des personnes ayant perdu tout ou une partie de leur mobilité physique. Le Berger allemand, dont l'obéissance est irréprochable, y représente une petite place dans certains pays, les Retrievers étant là encore prédominants.

- L'assistance aux malentendants : le chien est éduqué pour réagir de façon spécifique à certains bruits afin de prévenir son maître. Ces facultés sont présentes chez le Berger allemand qui va contribuer également à rompre l'isolement relationnel de son maître. Il est donc parfois thérapeute.

- Les nombreuses fonctions à visée militaire comme par exemple :

- La garde : le chien est utilisé pour surveiller et protéger les installations militaires.
- L'éclairage : le chien détecte, sur terrain inconnu, toute présence ennemie.
- Le guet : le berger allemand peut déceler la présence d'un ennemi mobile tout en restant statique. Il peut ainsi couvrir un rayon de 300 à 400 mètres.
- Le pistage : il recherche la piste d'individus en fuite.
- L'accompagnement : le chien fouille une zone déterminée pour s'assurer de son innocuité pour le dispositif de sécurité des bases militaires.
- Le déminage : le chien détecte les mines et les signale en s'asseyant ou en s'en éloignant.
- L'assaut : les qualités physiques, athlétiques, psychiques et une bonne capacité sensorielle sont indispensables pour maîtriser les forcenés ou les individus détenant des otages. Ces qualités sont retrouvées chez les Bergers allemands et belges.

- Le maintien de l'ordre : le berger allemand est employé pour contenir les foules lors de manifestations ou de processions, surtout utilisé en Allemagne, aux Etats-Unis et par exemple lors du printemps de Prague (1968).
 - La recherche de stupéfiants : de par leurs qualités olfactives, de nombreux chiens sont utilisés pour la lutte anti-drogue. Le Berger allemand fut le premier à être utilisé (en Israël). Le chien doit rechercher la drogue, mais aussi être capable de maîtriser un dealer réticent lors de l'interpellation. Le chien de stupéfiant est joueur, dynamique, endurant... Le Berger allemand et le Berger belge sont au premier rang.
 - La recherche d'explosifs : une olfaction très développée permet de détecter des odeurs que dégagent les différents explosifs utilisés de nos jours. Le Berger allemand fut encore le pionnier en la matière en Algérie (1959). Son calme dans le travail fait du Berger allemand un chien de choix dans cette lutte anti-terroriste.
 - La recherche de produits incendiaires : le chien est formé pour reconnaître l'essence, le gasoil, le kérosène, l'alcool à brûler... ; le Berger allemand est capable avec 100% de réussite de déceler 0.1 microlitre d'essence !
- Recherche en avalanche : il faut des chiens de taille et de poids satisfaisants pour ne pas peiner dans la neige, endurant et volontaire au travail. Le Berger allemand et le Berger belge malinois sont les races idéales : leur pelage épais à poil court ou mi-longs ne retient pas la neige malgré le sous-poil abondant. Les coussinets et les poils des espaces interdigités s'adaptent à la rigueur de la neige. De plus, leur flair est exceptionnel et leur permet d'être plus rapides que les sondeurs. Il a été montré que sur une parcelle d'environ un hectare, un sondage minutieux par vingt pisteurs pour un résultat de cent pour cent demande vingt heures. Pour le même résultat, le Berger allemand n'a besoin que de deux heures.
- Recherche de personnes égarées : le pistage humanitaire, historiquement confié à des chiens courants, utilisent maintenant les chiens de berger. Ces derniers ont une plus grande faculté de concentration face aux odeurs parasites, plus de dynamisme au travail, plus de résistance et d'endurance.
- Recherches de personnes ensevelies sous des décombres : le chien doit avoir un excellent odorat, un caractère calme et sociable, être équilibré et courageux. Il est utilisé lors de tremblements de terre ou d'explosions d'immeubles (World Trade Center où le premier chien engagé fut un Berger allemand). Le Berger allemand est capable de repérer les

personnes décédées et de les signaler de manière différente, alors même que les appareils type Capson ne détectent que les battements cardiaques et ce dans le silence total.

Le Berger allemand reste un auxiliaire de l'homme indispensable et polyvalent. Nous lui devons beaucoup de vies humaines sauvées, protégées ou améliorées.

1.3.2.2. Un chien de sport et de loisirs

Le Berger allemand peut satisfaire son maître quelque soit le sport canin qu'il désire pratiquer, son caractère équilibré pouvant être joueur et exubérant, ou au contraire calme, à la demande de son maître.

Ceci n'est pas totalement le fruit du hasard puisque c'est un axe prioritaire que recherche la sélection de la race. Le jugement d'un Berger allemand, devant se rapprocher au maximum du standard de race, doit également prendre en compte son assiduité dans le travail. C'est ainsi que de nombreux concours ont lieu avec des brevets d'assiduité à la clé, permettant de sélectionner des sujets plus athlétiques, stables et de caractère obéissant. Le Ring, le Mondioring, le Campagne, le Règlement de Concours International (RCI) et le Schutzhund présentent la particularité de réunir des épreuves de défense (attaque, attaque arrêtée, défense du maître, recherche et conduite du malfaiteur, garde d'objet), de sauts d'obstacles, d'obéissance et voire même de pistage. Ces disciplines révèlent les qualités physiques et caractérielles du chien et permettent d'exprimer leur potentiel génétique par la pratique d'une activité distrayante. Le Körung est une épreuve particulière, non pour la compétition mais uniquement en vue de la sélection pour l'élevage. Réservé aux meilleurs chiens ayant obligatoirement obtenus des brevets dans divers concours et en exposition, l'animal est scrupuleusement évalué pour savoir s'il peut prétendre faire partie des plus beaux Bergers allemands du monde.

En dehors de ces concours typiques de la race Berger allemand, il est à noter que ce chien excelle dans bien d'autres domaines :

- les concours de chiens de troupeau : c'est une race très bien représentée dans les concours «inter-races».
- le cavage : le premier championnat de France de cavage en Dordogne (1984) a été remporté par un Berger allemand qui, grâce à son flair, est un excellent truffier. En 2006, 7 des 26 chiens participant à cette épreuve étaient des Bergers allemands.

- l'agility : créée en Angleterre en 1970 et homologuée en France depuis 1988, cette épreuve d'adresse, d'obéissance, de détente et d'éducation convient tout à fait au Berger allemand.

- le canicross et canicyclocross : cette discipline dévoile tout à fait l'excellent trotteur qu'est le Berger allemand.

- le Flyball : ce récent jeu spectaculaire montre les qualités de sauteur, d'adresse et de vitesse du chien.

- le ski-jorring et pulka : disciplines hivernales intégrant le ski de fond et le traîneau.

Autant de sports et de loisirs qui permettront à tout maître d'un tel chien de s'épanouir et de comprendre en quoi le Berger allemand est une race si appréciée depuis près d'un siècle.

D'autre part, le Berger allemand, bien que classé dans les chiens de garde et de berger, peut très bien s'adapter à la vie de chien de compagnie, ami et protecteur de toute la famille. Il est à la fois capable de faire preuve de vigilance à toute épreuve, d'une extrême gentillesse et d'une grande dévotion pour ses maîtres et les gens qui l'entourent. En 1982, 95.4% des familles qui possédaient un Berger allemand faisaient partie des revenus modestes, contre 4.6% des cadres de professions libérales. Ce chien était et reste très populaire.

1.4. Affections héréditaires ou à prédisposition raciale rencontrées chez le Berger allemand et ayant une répercussion sur la fonction rénale

Plus de 135 affections à caractère héréditaire présumé ou à prédisposition raciale ont été recensées chez le Berger allemand (PERRIN, 2003), certaines lui étant spécifiques et d'autres pas. Cependant, il est normal d'avoir pu statistiquement effectuer plus d'observations sur la race la plus répandue en France et au monde. De nombreux auteurs assimilent également chiens de race Berger allemand et chiens de type Berger allemand.

Seules les maladies héréditaires ou à prédisposition raciale affectant la fonction rénale sont envisagées ici, ce qui signifie que les maladies infectieuses (maladie de Carré, leptospirose...) ne seront pas citées.

1.4.1. Cystadénocarcinome rénal/dermatofibrose nodulaire

Maladie spécifique de la race Berger allemand, il s'agit d'un syndrome néoplasique dont plusieurs aspects cliniques sont rapportés dans la littérature. Cette affection est caractérisée par des cystadénocarcinomes multiples des reins, des kystes rénaux, une dermatofibrose nodulaire et des léiomyomes utérins chez les femelles. Le premier cas a été décrit en Norvège en 1967. D'après l'étude de MOE et LIUM (1997) sur 51 chiens de race Berger allemand présentant ce syndrome, les nodules sur la peau représentent généralement le motif le plus fréquent de consultation (29.2% des cas), vient ensuite la distension abdominale (11.1%), la consultation préventive lorsque des parents avaient été atteints (11.1%), l'hématurie (8.3%), un état dépressif (8.3%), puis des affections cutanées (autres que les nodules), respiratoires ou digestives. Ces signes cliniques et biologiques très divers sont retrouvés lors de l'examen clinique :

- La dermatofibrose nodulaire : présente dans 100% des cas. Ce sont des tumeurs cutanées de formes sphériques ou ovoïdes, généralement petites (de 2 à 5 mm de diamètre), constituées d'un tissu dense de fibres de collagène. La plupart ne sont pas prurigineuses et sont à localisation sous-cutanée et plutôt mobiles. Les sites les plus fréquents sont la tête et les membres.
- La taille anormale des reins : présente dans 86% des cas. La tumeur rénale a une taille et un poids qui varient fortement (de 90 g à 7 kg), sans lien avec la sévérité de la maladie, et de ce fait pas toujours visible à la radiographie. L'examen histopathologique du cortex rénal révèle une hyperplasie multifocale de prolifération de cellules épithéliales hautement malignes. Les métastases sont possibles (47% des cas) dans le nœud lymphatique sternal, parfois le foie et les poumons.
- Les léiomyomes : chez les femelles, très fréquents, mais rarement détectés.
- La perte de poids : présente dans 34.9% des cas.
- La distension abdominale : présente dans 31.9% des cas, par péritonite stérile suite à un éclatement des kystes rénaux.
- La polydipsie et l'hématurie intermittente : présente dans 25% des cas.
- La dépression générale : présente dans 22.4% des cas.

L'étiologie exacte est inconnue, l'hypothèse actuelle étant que les nodules cutanés, les tumeurs rénales et les léiomyomes se développent indépendamment. Cependant, leur cause est certainement associée à un mécanisme génétique, car le syndrome semble être héréditaire par

un processus autosomal dominant. Une mutation au niveau de l'exon 7 du gène canin BHD a été identifiée par LINGAAS et coll. (2003).

Cette affection n'a pas de traitement curatif ou préventif. Les antibiotiques, les corticoïdes et même la néphrectomie unilatérale (si la tumeur est unilatérale) ne s'avèrent pas efficaces. Le diagnostic se fait en moyenne à huit ans, sans prédominance de sexe (ratio male/femelle = 1.1) avec un temps de vie de deux ans et demi en moyenne après la première observation de nodules cutanés (MOE et LIUM, 1997). La mort provient des complications liées à l'insuffisance rénale chronique.

1.4.2. Vasculopathie familiale du Berger allemand

Décrite uniquement chez les chiens de race Berger allemand, c'est une génodermatose recensée sur 26 chiots par WEIR et coll. (1994). Ceux-ci présentaient de la léthargie et de la pyrexie, ainsi que des lésions cutanées telles des dépigmentations, ramollissements et enflures des coussinets plantaires, ulcération et présence de croûtes à l'extrémité des oreilles et de la queue ou encore une dépigmentation focale du museau. Ce tableau clinique est identique au premier cas relaté au Royaume-Uni sur un chiot de sept mois (REST et coll., 1996). Le diagnostic repose sur l'examen histologique des tissus lésés, révélant des troubles du collagène. Bien que les causes de cette affection ne soient pas encore élucidées (hypothèse d'une hypersensibilité à médiation cellulaire dirigée contre le collagène normal et dégénéré), l'étude généalogique de WEIR et coll. (1994) indique une transmission génétique selon un mode autosomal récessif. Cette maladie aboutit à la mort de l'animal vers l'âge de 2 à 3 ans suite généralement au développement d'une amyloïdose rénale.

1.4.3. Hyperparathyroïdisme primaire héréditaire

Décrite uniquement chez le Berger allemand, c'est une hyperplasie des cellules de la parathyroïde et des cellules C de la thyroïde. Les deux premiers cas d'hyperparathyroïdie primaire héréditaire rapportés chez des chiens datent de 1984 (THOMPSON et coll., 1984) sur deux chiots de race Berger allemand. Les premiers signes ont été décelés dès deux semaines par des difficultés à la tétée, à cinq semaines se sont rajoutés des plaintes et de la faiblesse musculo-squelettique et enfin un syndrome polyuro-polydipsique. Les chiots ont présentés dès huit semaines des difficultés de locomotion. La radiographie a montré une diminution d'opacité des os longs ; une hypercalcémie sévère ainsi qu'une hypophosphatémie

ont été observées. L'autopsie a révélé des lésions secondaires rénales (minéralisation) sur un des deux chiots. Au vu de la prévalence dans la portée (50%), de la consanguinité parentale et de la probable existence d'un cas similaire sur une portée précédente avec les mêmes parents, une transmission héréditaire par un mode autosomal récessif a été suspectée.

1.4.4. Pyodermite du Berger allemand

Il s'agit d'une pyodermite profonde, sévère, réfractaire et récurrente décrite spécifiquement dans cette race. Cette maladie est caractérisée par un prurit intense, débutant généralement en saison chaude, avec une pyodermite commençant typiquement sur la région lombo-sacrée et progressant sur plusieurs régions (abdominale, inguinale, face médiale des cuisses...) pour se généraliser (ROSSER, 1997). Aucune étiologie unifactorielle n'a été mise en évidence, les hypothèses d'une hypersensibilité aux antigènes des piqûres de puces ou aux antigènes des bactéries présentes ayant été réfutées dans les études de WISSELINK et coll. (1990). Ainsi parle-t-on plutôt de syndrome clinique caractéristique (ROSSER, 1997 et 2006), déclenché par une variété d'autres affections (dermatite allergique, alimentaire, puces, hypothyroïdie, erlichiose, troubles de la lignée blanche...) car ce n'est pas véritablement une affection cutanée. Les lésions sont similaires à des hot-spot, sur lesquelles on retrouve en majorité *Staphylococcus intermedius* (100% des cas dans l'étude de ROSSER et coll. de 1997), mais aussi *Streptococcus β -hémolytique*, *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium spp...* Puis, elles progressent en pyodermite profonde chronique, en cellulite parfois, associée à une lymphadénopathie régionale ; une leucocytose modérée (neutrophilie et lymphopénie), une augmentation des globulines et une protéinurie sont observées. Une glomérulonéphrite secondaire par dépôt chronique d'immun complexe apparaît ensuite.

Cette affection peut atteindre des animaux de trois mois à onze ans (ROSSER, 1997), ne montrant pas de prédisposition de sexe ou d'âge.

L'hypothèse d'une cause héréditaire (mode autosomal récessif) a été suggérée à partir d'une étude réalisée sur 42 Bergers allemands touchés par cette pyodermite (WISSELINK et coll., 1989), en analysant la généalogie de leurs parents ainsi que leurs propres descendances. Cependant la nature exacte de la transmission reste encore inconnue.

1.4.5. Lupus érythémateux systémique

Le lupus érythémateux systémique est une maladie grave, assez fréquente, chronique, atteignant le plus souvent de nombreux organes, mais non spécifique du Berger allemand (47% des cas recensés le sont cependant sur cette race). Elle se manifeste par une polyarthrite, une glomérulonéphrite, des troubles cutanés érythémateux ainsi que des désordres hématologiques.

L'étude de HUBERT et coll. (1988) sur une colonie de 49 Bergers allemands appartenant à cinq générations d'une seule et même généalogie a montré que les chiens atteints de lupus érythémateux systémique avaient un taux d'anticorps anti-nucléaires plus élevé que les chiens sains, ainsi qu'un taux plus faible en thymuline et en lymphocytes T circulants. Ces données ont permis de faire le diagnostic, celui-ci étant suspecté lors de signes cliniques tels qu'une polyarthrite (un tiers des cas dans cette étude), une protéinurie et une insuffisance rénale par dépôt d'immun-complexe (un sixième des cas), ou encore des lésions érythémateuses ou ulcératives cutanées localisées préférentiellement sur la face avec des ulcérations autour des yeux et de la truffe.

Dans cette colonie, 62% de la population a présenté un titre élevé en anticorps anti-nucléaires alors que ce taux était de 17% sur un échantillon témoin de 138 chiens de race Berger allemand. Ces résultats sont en faveur d'une transmission génétique de cette affection. De plus, le nombre d'animaux atteints de lupus diminuant de génération en génération, il a été suspecté une transmission de gènes codant la synthèse d'anticorps anti-nucléaires, mais également de gènes régulateurs de cette synthèse. La transmission héréditaire ne fait donc aucun doute, mais le mode de transmission reste inconnu. Aucune prédisposition de sexe n'a été mise en évidence dans cette population comportant 50% de mâles et 50% de femelles.

2. DETERMINATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

2.1. Rappels sur la filtration glomérulaire

Chaque rein est constitué par la juxtaposition d'environ cinq cents mille néphrons (BAILLIERE, 1980), qui représentent autant d'unités fonctionnelles capables individuellement d'accomplir la filtration glomérulaire. Chaque néphron comprend :

- ✓ Un corpuscule rénal associé au réseau capillaire qui résulte de la ramification de l'artère afférente (glomérule rénal) et d'une capsule épithéliale (capsule de Bowman) délimitant un espace urinaire (dit de Bowman) dans lequel se forme l'urine primitive.
- ✓ Des portions tubulaires comprenant un tubule contourné proximal, une anse de Henlé (branche descendante, ascendante, grêle et large), et un tube collecteur.

La filtration glomérulaire est effectuée dans chaque corpuscule par ultrafiltration du plasma à travers un filtre glomérulaire composé de l'endothélium vasculaire, de la membrane basale, et de l'épithélium viscéral de la capsule de Bowman. De cette ultrafiltration résulte l'urine primitive de composition voisine du plasma, à l'exception des protéines de poids moléculaire ≥ 68 kDa et les molécules transportées par les protéines qui ne sont pas filtrées.

Le débit filtré par le glomérule est estimé entre 50 et 60 nL/min, soit près de 50 à 60 L/jour pour un chien de 25 à 30 kg. La filtration se fait par un mécanisme passif résultant des différences de pressions de part et d'autre du filtre.

La pression de filtration efficace (P_{filtreff}) peut se définir par l'équation suivante :

$$P_{\text{filtreff}} = P_h - (P_{\text{onc}} + P_g)$$

avec P_h : pression hydrostatique capillaire glomérulaire (résultant de la pression artérielle systémique)

P_{onc} : pression oncotique du plasma dans les capillaires

P_g : pression hydrostatique de l'urine primitive dans l'espace de Bowman

Le débit de filtration glomérulaire de chaque néphron (DFG_n) est directement lié à cette pression de filtration efficace :

$$DFG_n = K_g * P_{\text{filtreff}}$$

avec K_g : coefficient d'ultrafiltration qui dépend de la perméabilité du filtre.

La filtration glomérulaire dépend alors essentiellement de la pression hydrostatique élevée et constante des capillaires, de la pression oncotique, et de la nature du filtre.

Pour l'ensemble du rein, le DFG est la somme de tous les débits de filtration glomérulaire néphroniques.

Le débit de filtration glomérulaire est le paramètre fonctionnel majeur de la fonction rénale. Il peut être évalué :

- De façon indirecte, par mesure ponctuelle de la concentration plasmatique d'une molécule biologique éliminée uniquement ou préférentiellement par filtration glomérulaire. Cette technique a l'avantage d'être facile, rapide et peu coûteuse. La concentration plasmatique de la créatinine est considérée comme le meilleur marqueur indirect (cf infra : 2.3.1) en routine clinique. Cependant, la valeur de la créatinine plasmatique ne dépasse la limite supérieure de l'intervalle de référence que lorsque plus des deux tiers du parenchyme rénal a perdu sa capacité fonctionnelle de filtration, de manière définitive ou temporaire. La créatinine est donc un marqueur peu sensible.

- De façon directe, en mesurant la clairance urinaire ou plasmatique d'une molécule endogène ou exogène, marqueur de la filtration glomérulaire. Cette approche est plus difficile à mettre en œuvre, plus longue et plus coûteuse, mais elle permet de dépister une baisse du DFG plus précocement lors d'atteinte rénale.

2.2. Principe de clairance

La clairance totale d'une substance est égale au volume de plasma épuré de cette substance pendant un intervalle de temps connu. Elle peut se subdiviser en clairance rénale, clairance hépatique, clairance par la salive / la transpiration, etc. (HEIENE et MOE, 1998) ; la somme de ces clairances est égale à la clairance totale, c'est à dire la clairance plasmatique.

Si la dite substance est uniquement excrétée par le rein, alors la clairance plasmatique est égale à la clairance rénale.

Or, la clairance rénale d'une substance est définie comme étant le volume de plasma totalement épuré d'une substance par le rein par unité de temps (LEVINSKY et LEVY, 1973). Elle peut se calculer à partir de l'équation suivante :

$$CL_R = U \cdot V / P$$

avec CL_R : clairance rénale d'une substance

U : concentration urinaire de la substance

V : débit d'urine par unité de temps

P : concentration plasmatique de la substance

La clairance rénale se décompose de la façon suivante :

$$CL \text{ rénale} = CL \text{ filtration} + CL \text{ sécrétion tubulaire} - CL \text{ réabsorption tubulaire}$$

Le marqueur idéal de la fonction glomérulaire, pour que sa clairance soit égale au DFG, doit selon les critères définis par Homer SMITH (SMITH, 1951) :

- être physiologiquement inerte et non toxique, et ne pas altérer le DFG
- ne pas être lié à des protéines, être complètement libre dans le sang, ne pas pénétrer pas dans les globules rouges, et de ce fait être totalement filtrable par les glomérules
- ne pas être sécrété ou réabsorbé par les tubules rénaux mais uniquement éliminé par filtration glomérulaire
- avoir une clairance constante quelque soit sa concentration plasmatique.

Si la substance répond à ces critères, alors :

$$CL \text{ rénale} = CL \text{ filtration} = DFG$$

En outre, si la substance est exclusivement éliminée par le rein, alors :

$$CL \text{ plasmatique} = CL \text{ rénale} = DFG$$

La clairance plasmatique est calculée par la formule :

$$CL \text{ plasmatique} = D/AUC$$

avec D : dose du marqueur injecté.

AUC : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps après l'administration (HEIENE et MOE, 1998).

L'aire sous la courbe peut être calculée à partir de deux approches pharmacocinétiques (compartimentale ou non-compartimentale).

Les valeurs de clairance peuvent être exprimées en ml/min in toto, mais la différence de taille et de poids de certaines races rendent difficile l'interprétation de ces valeurs. Pour cette raison, les résultats sont rapportés chez le chien en ml/min/kg, en considérant que la clairance rénale est reliée au poids de l'animal de façon linéaire, ce qui ne semble pas le cas pour les chiens de moins de 10 kg ou de plus de 50 kg (VAN DEN BROM et BIEWENGA, 1981).

De nombreuses molécules ont été proposées comme marqueur de DFG ; nous ne développerons ici que la créatinine, marqueur utilisé dans notre étude.

2.3. Utilisation de la créatinine comme marqueur du débit de filtration glomérulaire

2.3.1. Caractéristiques de la créatinine

La créatinine plasmatique provient de la dégradation irréversible de la créatine et de la créatine phosphate qui sont présents uniquement dans les muscles et dans l'alimentation (BRAUN et coll., 2003). La créatinine est produite par l'organisme à un taux constant, elle est physiologiquement inerte et non toxique. C'est une molécule de poids moléculaire de 113

daltons et très hydrosoluble (solubilité dans l'eau : 750 mmol/L, soit 85 g/L, BRAUN et coll., 2003), elle diffuse librement dans la totalité du secteur hydrique corporel avec un volume de distribution estimé à 596 ± 91.2 ml/kg (WATSON et coll., 2002), elle n'est pas liée aux protéines du sang.

La créatinine est excrétée en majeure partie par le rein (une excrétion via les intestins est possible, mais très négligeable, WATSON et coll., 2002), quasi exclusivement par filtration glomérulaire. La sécrétion tubulaire rénale de créatinine, démontré par O'CONNELL et coll. (1962), est très faible et négligeable (WATSON et coll., 2002 ; FINCO et coll., 1993).

De ce fait, la créatinine représente un marqueur de la filtration glomérulaire (répondant aux critères de SMITH).

La concentration de créatinine dans le sérum ou le plasma hépariné reste stable quatre jours à température ambiante, et jusqu'à trois mois à -20°C , avant d'augmenter progressivement (THORESEN et coll., 1995).

La méthode de dosage de la créatinine plasmatique actuellement recommandée est la méthode enzymatique spécifique. Cette méthode a été préférée à celle de Jaffé car les biais dus à des produits d'interférence sont beaucoup moins nombreux (JACOBS et coll., 1991).

Plusieurs facteurs de variations de la créatinine plasmatique ont été décrits dans la littérature :

- La créatinine plasmatique est plus élevée chez les mâles que chez les femelles (CRAIG et coll., 2006).
- Bien que décrit pour plusieurs races de chien, il n'y a pas d'effet de l'âge sur la concentration plasmatique de créatinine chez le chien (CRAIG et coll., 2006).
- Il existe un effet poids (corrélation positive) d'après VAN DEM BROM et BIEWENGA (1981).
- La déshydratation provoque une augmentation de la concentration plasmatique de créatinine dès lors qu'elle dépasse 5% (ENGLISH et coll., 1980).
- Une augmentation postprandiale de la créatinine plasmatique a été mise en évidence (WATSON et coll., 1981 ; EVANS, 1987) ; cette variation dépend des aliments et de la dégradation de la créatine en créatinine lors de la cuisson (EVANS, 1987).

2.3.2. Mesure du débit de filtration glomérulaire par la clairance plasmatique de la créatinine exogène

2.3.2.1. Principe de la clairance plasmatique de la créatinine exogène

La première étape du test consiste à déterminer la concentration plasmatique basale de créatinine de l'individu. Un bolus de créatinine exogène est ensuite administré par voie intraveineuse et une série de prélèvements est effectuée sur une durée définie. La concentration plasmatique de créatinine est ensuite mesurée pour chaque prélèvement et une courbe d'élimination plasmatique de la créatinine est obtenue (créatinine plasmatique en fonction du temps post administration). La valeur basale est soustraite des valeurs de créatinine observées de façon à ne prendre en compte que la créatinine exogène pour chaque point.

L'aire sous la courbe (AUC) est ensuite calculée et la clairance est déterminée en divisant la dose exacte de créatinine injectée par l'AUC (cf. 2.2.).

2.3.2.2. Validation du test de la clairance plasmatique de la créatinine exogène

Les recherches récentes tendent à prouver que la clairance plasmatique et rénale de la créatinine exogène donne des estimations tout à fait correctes du DFG, que ce soit chez des sujets sains ou avec une réduction de la masse rénale (HEIENE et MOE, 1998 ; FINCO et coll., 1981 et 1991 ; WATSON et coll., 2002).

La clairance plasmatique de la créatinine exogène chez des chiens sains a été validée par WATSON et coll. (2002) par comparaison avec la clairance urinaire de l'inuline après injection d'un bolus intra-veineux de créatinine de 40, 80 et 160 mg/kg.

D'autres travaux ont montré également une relation étroite entre les valeurs de clairance urinaire de l'inuline et celles de la clairance plasmatique de la créatinine exogène (FINCO, 2005). La répétabilité du test a été estimée très bonne dans l'étude de FINCO (2005) avec un ratio inférieur à 3% entre deux tests sur les mêmes animaux.

Le protocole proposé par WATSON et coll. (2002) nécessitait 11 prélèvements. Cependant, une stratégie limitée à 7 prélèvements entraîne un pourcentage d'erreur maximale de 2.3%.

2.4. Facteurs de variations physiologiques du débit de filtration glomérulaire

Pour interpréter correctement une valeur de DFG, la prise en compte de facteurs de variations physiologiques est indispensable.

2.4.1. Effet de l'âge sur le DFG

Aucune donnée n'est disponible sur les valeurs de clairance de la créatinine chez les très jeunes chiots. Néanmoins, la clairance urinaire de l'inuline augmente progressivement durant les deux premiers mois de vie. En revanche, la clairance urinaire de la créatinine baisse de près de 50% après ces deux mois jusqu'à sept mois de vie pour devenir stable tout au long de la vie adulte (LANE et coll., 2000). Ces observations peuvent s'expliquer par le développement et la vascularisation du rein. LAROUTE et coll. (2005) ont estimé le DFG de chiots de 65-68 jours à 6.2 ml/min/kg et celui de chiens adultes (6 à 9 ans) à 4.1 ml/min/kg.

Dans une étude récente sur 132 chiens adultes et sains, aucun effet de l'âge sur la valeur du DFG n'a été observé (BEXFIELD et coll., 2006). Ces résultats ont été confirmés chez les chiens de grande taille (BEXFIELD et coll., 2008).

2.4.2. Effet du poids sur le DFG

L'effet du poids sur le DFG porte à controverse. En effet, une étude sur 18 beagles sains (KAMPA et coll., 2003) utilisant une méthode par scintigraphie ne montrait aucun effet du poids. Inversement, des études plus récentes sur des populations plus importantes, utilisant des méthodes de clairance (LEFEBVRE et coll., 2004 ; BEXFIELD et coll., 2006), rapportaient une diminution significative du DFG lorsque le poids des chiens augmentait.

Toutefois, l'effet du poids sur le DFG ne semblerait pas valable pour les chiens de poids inférieur à 10 kg ou supérieur à 50 kg (VAN DEM BROM et BIEWENGA, 1981).

2.4.3. Effet du sexe sur le DFG

Même si certaines études semblent évoquer une élimination possible de la créatinine par sécrétion tubulaire chez les mâles, la clairance de la créatinine est identique chez le mâle

et la femelle pour FINCO et coll. (1981). Au contraire, un effet significatif a été démontré dans l'étude de KAMPA et coll. (2003), les mâles ayant un DFG supérieur à celui des femelles.

2.4.4. Effet de l'état d'hydratation sur le DFG

La clairance urinaire de la créatinine est environ 15% plus faible chez des chiens déshydratés à 10% par rapport à celle observée chez des chiens normo-hydratés, elle-même étant encore 15% plus faible que pour des chiens hyperhydratés (TABARU et coll., 1993). L'état d'hydratation est donc un élément important à prendre en considération étant donné son effet sur le DFG. L'examen clinique et la surveillance de paramètres tels que l'hématocrite et la concentration plasmatique de protéines permettent de vérifier l'état hydrique de l'animal, l'eau devant être à disposition à volonté durant la cinétique.

2.4.5. Effet de l'alimentation sur le DFG

Les études de O'CONNOR et SUMMERILL (1976) montrent une augmentation du DFG observée chez des chiens sains après une ingestion de viande. Il est donc nécessaire que l'estimation du DFG se fasse chez l'individu à jeun, d'autant plus qu'une variation postprandiale de la créatinine plasmatique a été décrite (WATSON et coll., 1981 ; EVANS, 1987) et biaiserait les résultats de calcul de clairance.

2.4.6. Effet de la gestation sur le DFG

Une augmentation du DFG a été mise en évidence chez la ratte durant la gestation (BAYLIS, 1987), ceci étant essentiellement due à une augmentation du débit sanguin rénal et à une vasodilatation importante des reins sous l'influence de multiples facteurs. Cette augmentation a été observée pour la femme (JEYABALAN et CONRAD, 2007), la lapine, la chienne et la brebis (CONRAD, 1987).

2.4.7. Effet de la race sur le DFG

Une variation du DFG selon la race a été mise en évidence dans l'étude de LEFEBVRE et coll. (2004) ; cette variation a été confirmée par DROST et coll. (2006) pour les chiens de race Greyhound.

ETUDE EXPERIMENTALE

L'objectif de l'étude a consisté en la détermination du DFG chez des chiens adultes, sains, et de race Berger allemand ; en l'évaluation de l'effet de différentes covariables sur la valeur du DFG et de la créatinine plasmatique au sein de cette race ; et en l'étude de stratégies limitées de prélèvements.

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion des chiens

Cette étude a été réalisée sur les chiens de race Berger allemand inscrits au livre des origines françaises (LOF). Chaque chien a été identifié par un code propre à l'étude.

Ces chiens étaient tous issus d'élevage, ce qui a permis d'avoir une concentration élevée de chiens au même endroit. Les éleveurs ont été contactés afin d'obtenir leur consentement éclairé ainsi qu'un recueil d'informations concernant chacun des chiens : identification, âge, environnement, alimentation et abreuvement, vétérinaire traitant, vaccination, vermifugation, antécédents médicaux.

Ont été inclus les chiens de plus de 12 mois, cliniquement sains et dont la vaccination était à jour.

Les critères d'exclusion étaient :

- gestation
- lactation
- traitement médical (quelque soit la cause)
- toute affection médicale.

Pour éviter d'inclure des animaux présentant une maladie infra-clinique ou clinique, un examen clinique et un bilan plasmatique ont été effectués pour confirmer l'état de santé de chaque individu le jour du test. Ainsi, des chiens ont pu être exclus a posteriori.

Enfin, tous les chiens ont été mis à jeun au moins douze heures avant le début de la cinétique afin d'éviter les variations postprandiales de concentration plasmatique de créatinine ainsi que des variations de leur statut hydrique. L'eau était disponible à tout moment avant et pendant le test.

1.2. Préparation des solutions de créatinine à injecter

Les chiens ont été pesés quelques jours avant le test, afin de préparer les doses nominales de créatinine à injecter (40 mg/kg de poids vif).

La solution de créatinine a été préparée quelques jours avant le test afin d'éviter une baisse de la concentration de créatinine qui survient dans les 60 jours suivant la préparation (FINCO, 2005). La créatinine a été mise en solution dans de l'eau stérile pour préparation injectable. Chaque dose a été préparée individuellement et identifiée par le code et le nom de l'animal.

La seringue a été conservée à température ambiante jusqu'au jour du test.

1.3. Administration de la créatinine, début de la cinétique

Tous les chiens ont été pesés à nouveau le jour du test pour obtenir la dose exacte de créatinine (mg/kg) injectée le jour de la manipulation, c'est-à-dire la dose totale administrée divisée par le poids exact de l'animal le jour du test.

L'administration intraveineuse de la créatinine a été réalisée via un cathéter placé dans la veine céphalique juste avant l'administration. Le cathéter a été rincé immédiatement avec 2 mL de sérum physiologique ; à la fin du rinçage, le chronomètre a été déclenché (T0).

Le cathéter a été immédiatement retiré.

1.4. Prélèvements sanguins et stockage

Avant l'administration de la créatinine, un prélèvement sanguin a été réalisé pour évaluer la concentration plasmatique basale de créatinine et réaliser le bilan plasmatique complet.

Après l'administration, un prélèvement sanguin de 2 mL a été effectué sur chaque chien à la veine céphalique à : T0+5, T0+10, T0+60, T0+120, T0+240, T0+360, T0+480 minutes ; les temps exacts de prélèvements ont été notés.

Les échantillons sanguins obtenus ont été immédiatement versés dans des tubes héparinés puis centrifugés rapidement (dans les 30 minutes).

Pour chaque chien, l'hématocrite a été mesuré également à partir de l'échantillon de base. Chaque tube a été conservé au frais (environ 4°C) avant d'être stocké à -20°C jusqu'au dosage.

1.5. Dosages

Après un maximum de 22 jours de stockage, les tubes ont été décongelés et maintenus au frais quelques heures avant les différents dosages réalisés au laboratoire de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse avec l'analyseur VITROS D2 (ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS, a Johnson-company, Issy les Moulineaux, France) selon les recommandations du fabricant.

Les variables biochimiques plasmatiques mesurées ont été les suivantes : créatinine, glucose, urée, protéines totales (PROT), sodium (Na), potassium (K), chlore (Cl), calcium (Ca), phosphore (P), triglycéride (TG), aspartate-amino transférase (ASAT), alanine-amino transférase (ALAT), créatine kinase (CK), phosphatase alcaline (PAL) et cholestérol (CHOL).

La concentration plasmatique de créatinine a été évaluée par dosage enzymatique selon les recommandations du fabricant.

1.6. Analyses pharmacocinétiques

A partir des huit concentrations plasmatiques de la créatinine mesurées pour chaque chien, le profil des concentrations plasmatiques de la créatinine en fonction du temps a été obtenu (cf. partie bibliographique 2.3.2.1). La cinétique plasmatique a été analysée à l'aide du logiciel Winnonlin (version 1.1, Scientific Consulting Inc., Apex, NC) avec un modèle non compartimental. L'aire sous la courbe a été calculée suivant la règle des trapèzes avec une extrapolation à l'infini :

$$AUC = \sum_{t=0}^{t_{last}} \frac{C_{n+1} + C_n}{2} (t_{n+1} - t_n) + \frac{C_{last}}{\lambda_z}$$

avec C_n et C_{n+1} : concentrations plasmatiques de créatinine mesurées pour les temps t_n et t_{n+1}

C_{last} : dernière concentration en créatinine mesurée au temps t_{last} (en l'occurrence t_{0+480} minutes)

λ_z : pente de la droite obtenue (WATSON et coll., 2002).

Le pourcentage d'AUC ainsi extrapolée a également été déterminé.

La clairance plasmatique (CL, mL/min/kg) a été obtenue pour chaque chien en divisant la dose exacte (Q) de créatinine administrée par l'AUC obtenue :

$$CL = Q/AUC$$

Les autres paramètres pharmacocinétiques, tels que le volume de distribution (V_{ss}), le temps moyen de résidence (MRT) et le temps de demi-vie plasmatique ($T_{1/2}$), ont été obtenus selon les méthodes précédemment décrites (WATSON et coll., 2002).

1.7. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SYSTAT (Systat version 8.0, SPSS inc., Chicago, USA).

Pour chaque variable (bilan biochimique, hématocrite, poids, âge, paramètres pharmacocinétiques), la normalité a été testée par un test de Kolmogorov-Smirnov ; puis ont

été déterminés la moyenne (m), l'écart-type (SD), la valeur minimale (min) et la valeur maximale (max).

L'effet des différentes covariables (bilan plasmatique, hémocrite, sexe, poids et élevage) sur la concentration plasmatique de créatinine et sur la clairance plasmatique de la créatinine exogène a été testé par une analyse de variances

De plus, les effets du sexe et de l'élevage sur les variables biologiques (biochimiques, pharmacocinétiques, poids et hémocrite) de la population ont été analysés par analyse de variance.

Les résultats ont été considérés comme statistiquement significatifs pour une valeur de $p < 0.05$.

Enfin, les différentes stratégies limitées de prélèvements ont été analysées par un logiciel interne au service de biométrie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Ainsi, toutes les combinaisons de prélèvements possibles, soit un total de 127 stratégies limitées de prélèvements ont été comparées à la méthode de référence représentée par la stratégie à 7 prélèvements utilisée pour cette étude. L'erreur générée a été calculée pour chaque stratégie selon l'équation :

$$\text{Erreur relative maximale (\%)} = \frac{AUC \text{ limitée} - AUC \text{ complète}}{AUC \text{ complète}} * 100$$

Où AUC limitée représente l'aire sous la courbe calculée avec la stratégie limitée, et AUC complète correspond à l'AUC calculée lors de cette étude avec l'ensemble des prélèvements.

2. RESULTATS

2.1. Caractéristiques de la population testée

L'étude a été réalisée sur un échantillon de 54 chiens de race Berger allemand, dont 5 mâles et 49 femelles, les mâles étant beaucoup moins nombreux que les femelles en élevage. Les chiens provenaient de 4 élevages indépendants les uns des autres dont voici la répartition :

- 17 chiens provenaient du site A (Haute-Garonne) : G11 G12 G13 G14 G15 G16 G57 G58 G59 G60 G61 G62 G63 G64 G65 G66 et G67. Les chiens vivaient dans des boxes de grande taille, par deux ou trois, et sortaient quotidiennement dans un grand jardin. Leur activité physique était régulière (loisir, dressage, mordant...). Une alimentation sèche (croquettes Biomill) leur était donnée deux fois par jour. Les chiens étaient vermifugés tous les deux à trois mois.

- 17 chiens provenaient du site B (Ain) : G68 G70 G72 G73 G74 G75 G76 G78 G79 G80 G81 G83 G84 G85 G86 G88 et G89. Les chiens vivaient séparément dans des boxes, ils suivaient un entraînement régulier. Leur seul repas était composé de croquettes Royal Canin Maxi adult. La vermifugation était bisannuelle.

- 6 chiens proviennent du site C (Loire-Atlantique) : L25 L26 L28 L29 L30 et L31. Les chiens vivaient séparément dans des boxes, étaient sortis régulièrement, et étaient vermifugés tous les six mois. Ils recevaient une alimentation sèche (Royal Canin Maxi Adult)

- 14 chiens proviennent du site D (Gard) : YE YF 2BC 2BD 2BE 2BF 2BG 2BI 2BJ 2BK 2BL 2EL 2FJ 2GA. Les chiens vivaient séparément dans des boxes, étaient sortis régulièrement, et étaient vermifugés tous les six mois. Ils recevaient une alimentation sèche (Royal Canin Maxi Adult)

Le climat et l'environnement étaient donc différents. Il existait une certaine variabilité du mode de vie des animaux selon le site. L'alimentation était de qualité pour tous les élevages ; seule celle du site A était différente. Les chiens étaient suivis régulièrement par un vétérinaire traitant.

L'analyse statistique des variables caractérisant la population est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : statistiques descriptives du poids, de l'âge, de l'hématocrite et des variables biochimiques chez les 54 chiens de race Berger allemand.

Variable	Unité	Moyenne	SD	Min	Max
Age	Année	5.0	2.8	1.0	12.8
Poids	Kg	29.6	3.9	22.1	39.0
Glucose	mmol/L	4.8	0.5	3.1	6.0
Urée	mmol/L	5.3	1.7	2.7	12.3
Créatinine	μmol/L	94	23	66	184
Sodium	mmol/L	147.6	3.4	137	156
Potassium	mmol/L	4.7	0.3	4.0	5.4
Chlorure	mmol/L	119.7	2.5	113	128
Calcium	mmol/L	2.5	0.1	2.1	2.8
Phosphore	mmol/L	1.4	0.2	0.9	1.8
Protéines	g/L	64.5	4.8	56.1	76.8
ASAT	U/L	30.8	7.1	18	58
ALAT	U/L	42.7	12.9	17	85
CK	U/L	98.1	83.6	42	587
PAL	U/L	54.8	21.4	25	117
Cholestérol	mmol/L	5.3	1.3	2.3	8.4
Triglycéride	mmol/L	0.5	0.2	0.2	0.9
Hématocrite	%	47.5	3.8	38.2	55.0

SD : écart-type ; *min* : valeur minimale observée ; *max* : valeur maximale observée ; *ASAT* : aspartate amino-transférase ; *ALAT* : alanine amino-transférase ; *CK* : créatine kinase ; *PAL* : phosphatase alcaline.

La distribution était normale, sauf pour la créatine kinase ($p = 0.001$).

2.2. Résultats des analyses pharmacocinétiques

Les profils plasmatiques individuels de la concentration plasmatique de la créatinine exogène sont représentés sur la figure 3.

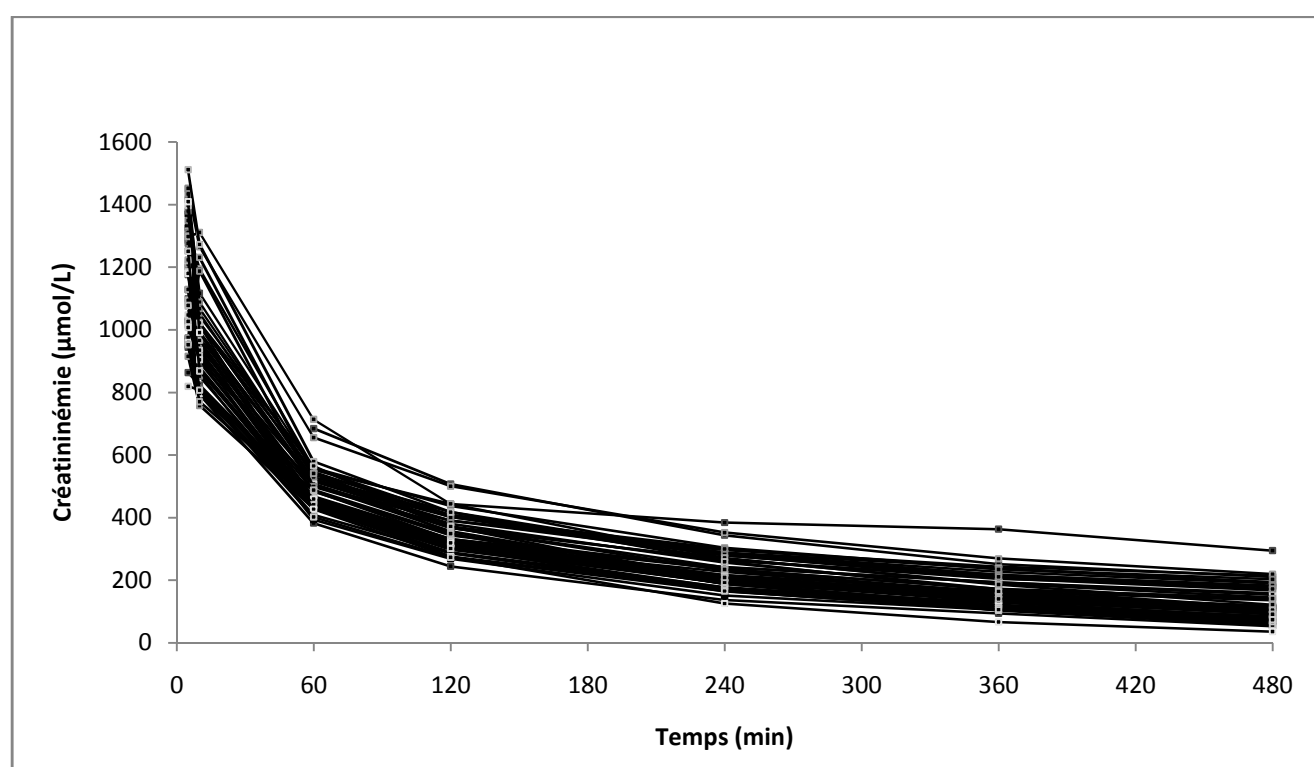


Figure 3 : profils plasmatiques individuels de la créatinine en fonction du temps chez 54 chiens adultes et sains de race Berger allemand, après administration intraveineuse d'un bolus de créatinine (40 mg/kg)

Les paramètres pharmacocinétiques de la créatinine exogène sont présentés dans le tableau 2. Le pourcentage moyen d'extrapolation de l'AUC a été de $15.4 \pm 4.7\%$, avec huit extrapolations dépassant 20%, la plus haute atteignant 25.8%.

Tableau 2 : paramètres pharmacocinétiques de la créatinine chez 54 chiens adultes et sains de race Berger allemand, après administration intraveineuse d'un bolus de créatinine (40 mg/kg)

Paramètres	min.	max.	Moyenne	SD
Clairance (mL/min/kg)	1.7	4.2	2.4	0.5
V_{ss} (mL/kg)	376	731	557	76
T_{1/2} (min)	119	284	196	36
MRT (min)	132	346	237	47

min : valeur minimale observée ; max : valeur maximale observée ; V_{ss} : volume de distribution de la créatinine ; T_{1/2} : temps de demi-vie plasmatique de la créatinine ; MRT : temps moyen de résidence de la créatinine.

La concentration plasmatique maximale de créatinine observée a été de 1622 µmol/L pour le chien 2BI au temps T0+5 min. Le test a été très bien toléré chez tous les chiens.

2.3. Résultats des analyses statistiques

2.3.1. Effet des différentes covariables sur la concentration plasmatique de créatinine et sur la clairance plasmatique de la créatinine

La seule variable ayant un effet statistiquement significatif sur la concentration plasmatique de la créatinine a été l'urée ($p < 0.001$, $R^2 = 0.248$), selon la relation :

$$\text{Créatinine (}\mu\text{mol/L)} = 6.803 * \text{urée (mmol/L)} + 58.208$$

Les variables ayant un effet statistiquement significatif sur la clairance plasmatique de la créatinine exogène étaient (tableau 3) :

- le poids corporel
- la concentration plasmatique du glucose, de l'aspartate-amino transférase (ASAT), de l'alanine-amino transférase (ALAT), de la créatine kinase (CK), de la phosphatase alcaline (PAL), et du cholestérol

Tableau 3 : effet du poids, du glucose, de l'ASAT, de l'ALAT, de la CK, des PAL et du cholestérol sur la clairance plasmatique de la créatinine exogène après un bolus intraveineux de créatinine (40 mg/kg) chez 54 chiens adultes et sains de race Berger allemand

Variables	Relation	P	R ²
Poids (kg)	$CL = 3.895 - 0.050 * \text{Poids}$	0.002	0.174
Glucose (mmol/L)	$CL = 3.613 - 0.250 * \text{Glucose}$	0.036	0.082
ASAT (U/L)	$CL = 1.621 + 0.026 * \text{ASAT}$	0.003	0.154
ALAT (U/L)	$CL = 1.963 + 0.011 * \text{ALAT}$	0.034	0.083
CK (U/L)	$CL = 2.256 + 0.002 * \text{CK}$	0.039	0.079
PAL (U/L)	$CL = 2.055 + 0.007 * \text{PAL}$	0.029	0.088
Cholestérol (mmol/L)	$CL = 1.454 + 0.180 * \text{Cholestérol}$	<0.001	0.235

ASAT : aspartate amino-transférase ; ALAT : alanine amino-transférase ; CK : créatine kinase ; PAL : phosphatase alcaline

L'effet des variables ayant présenté un effet statistiquement significatif a ensuite été étudié selon un modèle général linéaire à deux puis trois variables. Les modèles n'ont été retenus que s'ils étaient statistiquement significatifs. Les résultats obtenus et retenus sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : effet du poids, du glucose, de l'ASAT, de l'ALAT, de la CK, des PAL et du cholestérol selon un modèle à deux ou trois variables sur la clairance plasmatique de la créatinine exogène après administration intraveineuse d'un bolus de créatinine (40 mg/kg) chez 54 chiens adultes et sains de race Berger allemand

Paramètres	Relation	P	R ²
ALAT (U/L) PAL (U/L)	CL = 1.580 + 0.011*ALAT + 0.007*PAL	0.023 0.020	0.177
ASAT (U/L) PAL (U/L)	CL = 1.317 + 0.025*ASAT + 0.006*PAL	0.003 0.028	0.231
Poids (kg) ASAT (U/L)	CL = 2.997 – 0.040*Poids + 0.020*ASAT	0.010 0.019	0.259
Poids (kg) Cholestérol (mmol/L)	CL = 2.687 – 0.036*Poids + 0.147*Cholestérol	0.019 0.002	0.314
ASAT (U/L) Cholestérol (mmol/L)	CL = 1.002 + 0.019*ASAT + 0.154*Cholestérol	0.017 0.001	0.316
ALAT (U/L) Cholestérol (mmol/L)	CL = 0.845 + 0.013*ALAT + 0.194*Cholestérol	0.004 <0.001	0.353
Poids (kg) ASAT (U/L) Cholestérol (mmol/L)	CL = 2.095 – 0.029*Poids + 0.016*ASAT + 0.131*Cholestérol	0.049 0.045 0.005	0.368

ASAT : aspartate amino-transférase ; ALAT : alanine amino-transférase ; CK : créatine kinase ; PAL : phosphatase alcaline

Le modèle linéaire le plus pertinent, pouvant expliquer 36.8% des variations de la clairance plasmatique de la créatinine exogène, était :

$$\text{Clairance (ml/min/kg)} = 2.095 - 0.029 \times \text{Poids (kg)} + 0.016 \times \text{ASAT (U/L)} + 0.131 \times \text{Cholestérol (mmol/L)}$$

Aucun effet du sexe ni de l'élevage n'a été observé, que ce soit sur la concentration plasmatique de la créatinine ou sur la clairance plasmatique de la créatinine exogène.

2.3.2. Analyse des stratégies limitées de prélèvements

Les données d'un chien n'ont pas pu être prises en considération étant donné qu'il manquait une valeur pour T0+10 ; toutefois les 127 stratégies limitées de prélèvements ont été comparées avec la stratégie à 7 prélèvements utilisés dans cette étude pour l'ensemble des 53 autres chiens. Les meilleures stratégies pour un nombre de prélèvements donné sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : stratégies limitées de prélèvements chez 53 chiens adultes et sains de race Berger allemand.

Seule la meilleure stratégie pour un nombre de prélèvements donné est présentée ici

Nb	Temps							Erreur min	Erreur max
	5	10	60	120	240	360	480		
7	x	x	x	x	x	x	x	0.0	0.0
6	x	x	x	x	x		x	0.0	- 2.3
5		x	x		x	x	x	0.1	+ 2.5
4		x	x		x		x	0.0	+ 3.2
3		x	x			x		0.1	- 7.8
2			x				x	2.6	- 19.2
1					x			58.0	- 71.1

Nb : nombre de prélèvements sanguins ; Erreur min et Erreur max : erreur minimale et maximale sur la valeur de DFG parmi les 53 chiens en utilisant la stratégie limitée de prélèvement (par comparaison avec la stratégie complète avec 7 points).

L'erreur maximale engendrée par la stratégie à quatre prélèvements n'était que de 3.2%, ce qui est intéressant d'un point de vue pratique, bien que la durée nécessaire reste de 480 minutes. Par contre, une stratégie à trois prélèvements (réalisés à 10, 60 et 360 min) permet de réduire la durée du test à 360 minutes, l'erreur maximale atteignant seulement 7.8%.

3. DISCUSSION

3.1. Population étudiée

Les résultats obtenus pour cette étude ont été établis sur 54 chiens de race Berger allemand provenant tous d'élevage. Cette population a présenté plusieurs avantages :

- les chiens étaient tous inscrits au LOF
- ils étaient régulièrement suivis par un vétérinaire, ce qui garantissait d'avoir une population saine
- leur alimentation et mode de vie étaient de qualité
- le rassemblement d'un nombre élevé de chiens sur le même site a facilité l'étude d'un point de vue pratique.

Par contre, un tel choix a restreint l'étude sur une catégorie de Bergers allemands, et n'a pas pris en compte la large hétérogénéité de cette race : morphologie, activité, mode de vie... La population étudiée ne reflétait pas la population de chiens dits «type Berger allemand» ou «chien de berger» qui représente une grande proportion de chiens vivants en France. Toutefois, cette étude est à notre connaissance la plus complète réalisée sur la fonction glomérulaire de cette race. Il serait très intéressant d'agrandir la population de Bergers allemands étudiée pour que les résultats soient plus représentatifs.

La population était représentée par 5 mâles pour 49 femelles ; ce déséquilibre n'a pas permis une comparaison pertinente des résultats selon le sexe, la proportion de chiens mâles étant faible en élevage.

3.2. Mise en œuvre du test

L'étude a confirmé que le test de la clairance plasmatique de la créatinine exogène est une méthode simple, précise, facile à mettre en place, peu invasive (contrairement aux clairances urinaires), sans contrainte de volume de prélèvement ni de dosage (versus les autres marqueurs du DFG), et donc tout à fait transposable en clinique vétérinaire (WATSON et coll., 2002).

Les résultats obtenus ne sont extrapolables que pour des conditions de réalisation similaires. Tout écart à ce protocole standardisé apporterait un biais à considérer lors de l'analyse des résultats.

Cette étude a également démontré l'excellente tolérance de la créatinine comme marqueur du DFG, en dépit des très hautes concentrations plasmatiques atteintes (1622 $\mu\text{mol/L}$).

3.3. Discussion des résultats

Créatinine basale :

Dans notre étude, la concentration plasmatique moyenne basale de créatinine était de $95 \pm 23 \mu\text{mol/L}$, ce qui entre dans l'intervalle de référence de l'analyseur (44-133 $\mu\text{mol/L}$).

Notre étude ne montre aucun effet de l'âge sur la concentration plasmatique de créatinine, ce qui est en adéquation avec les résultats de CRAIG et coll. (2006). Par contre, les effets du sexe et du poids relatés dans la littérature (CRAIG et coll., 2006 ; VAN DEM BROM et BIEWENGA, 1981) sur la créatininémie ne sont pas confirmés dans notre étude. Seule l'urée plasmatique avait un effet sur la concentration plasmatique de créatinine, ce que souligne la corrélation mise en évidence entre ces deux molécules (MEDAILLE et coll., 2008). Cependant, le coefficient de détermination ($R^2 = 0.248$) démontre que l'urée plasmatique n'explique qu'à 24.8% la variation de la créatinine plasmatique. En d'autres termes et de façon pratique, la variation de l'un ne permet pas de prédire la variation de l'autre.

DFG :

La clairance plasmatique ($2.4 \pm 0.5 \text{ mL/min/kg}$) de la créatinine exogène est légèrement inférieure à celle calculée dans les travaux de LEFEBVRE et coll. (2004) sur 113 femelles saines ($3.00 \pm 0.68 \text{ mL/min/kg}$). Ceci confirme l'hétérogénéité de la fonction rénale dans l'espèce canine et l'éventuel effet de la race (LEFEBVRE et coll., 2004 ; DROST et coll., 2006) ou du poids (LEFEBVRE et coll., 2004 ; BEXFIELD et coll., 2006).

La variation importante du DFG présentée par HEIENE et MOE (1998) chez le chien adulte a été confirmée pour la race Berger allemand dans cette étude (de 1.7 à 4.2 mL/min/kg), soit ici un facteur de 2.5 au sein de la même race.

Plus étonnant, les résultats de cette étude ne montrent aucune relation entre l'urée ou la créatinine plasmatique et le DFG, ce qui signifierait que ces deux molécules sont de mauvais marqueurs indirects de la fonction rénale du moins chez un individu sain. Ainsi, l'étude remet en cause l'intérêt du dosage de l'urée et de la créatinine plasmatique en routine pour diagnostiquer une affection rénale. Par exemple, un individu de cette étude avait une concentration plasmatique d'urée de 12.3 mmol/L (intervalle de référence : 1.6-10.9 mmol/L) et de créatinine de 184 μ mol/L (intervalle de référence : 44-133 μ mol/L), pour un DFG estimé à 2.0 mL/min/kg c'est à dire normal.

Dans cette étude, aucun effet du sexe sur le DFG n'a été observé, en accord avec la littérature (FINCO et coll., 1981). Il n'y avait pas non plus d'influence de l'âge sur la fonction glomérulaire, tout comme le suggérait l'étude de BEXFIELD et coll. (2006).

L'effet du poids sur le DFG, déjà mentionné plusieurs fois dans la littérature (VAN DEM BROM et BIEWENGA, 1981 ; LEFEBVRE et coll., 2004 ; BEXFIELD et coll., 2006), a été confirmé par les résultats de cette étude. Le coefficient de détermination R^2 était de 0.174 ; seul un sixième de la variation du DFG serait expliqué par une variation du poids au sein de la race Berger allemand.

Les effets des variables glucose, ASAT, ALAT, CK, PAL et cholestérol, ont également peu d'intérêts en raison de valeurs de R^2 très faible.

Le modèle général linéaire proposé pour prédire la clairance plasmatique de la créatinine exogène ne présentait pas d'intérêt, le coefficient de détermination étant trop faible ($R^2 = 0.368$) pour le meilleur modèle. L'étude n'a donc pas permis d'établir un modèle capable de prédire le DFG, ce qui montre la pertinence d'avoir recours à une méthode de clairance d'un marqueur de la fonction glomérulaire afin d'estimer la fonction rénale d'un chien de race Berger allemand.

Stratégie limitée de prélèvements :

L'analyse des stratégies limitées de prélèvements a permis de sélectionner une stratégie à 3 prélèvements après administration sur une durée de 360 minutes. Ce protocole moins contraignant pourrait trouver son intérêt en clinique vétérinaire car la marge d'erreur, estimée à 7.8%, est acceptable.

CONCLUSION

Cette étude a permis d'étudier le DFG chez les chiens sains de race Berger allemand ; toutefois il faudrait étudier un plus grand nombre de chiens afin d'obtenir un intervalle de référence correct pour cette race.

La clairance plasmatique de la créatinine exogène offre une méthode simple, peu invasive et efficace pour explorer la fonction rénale. Plus généralement, ce test pourrait être appliqué sur toutes les catégories de chiens afin d'établir des intervalles de référence pour chaque race ou bien pour chaque «catégorie» de chien selon les meilleures variables explicatives.

Il serait intéressant aussi d'appliquer ce protocole chez des Bergers allemands à risque, c'est-à-dire ceux issus de familles au sein desquelles un problème héréditaire affectant le rein est connu (cystadénocarcinome rénal par exemple) ; cette étude permettrait d'évaluer la performance diagnostique de ce test.

Enfin, ce test pourrait être appliqué dans les cabinets vétérinaires lors de suspicion d'insuffisance rénale chronique et pour son suivi (valeur pronostic). Il pourrait également faire partie d'un bilan gériatrique proposé au propriétaire, d'autant plus qu'un protocole avec seulement trois prélèvements peut permettre une estimation correcte du DFG.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Mr DUPERRON Cyril, Christian

a été admis(e) sur concours en : 2003

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 10 juillet 2008

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Hervé LEFEBVRE, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

autorise la soutenance de la thèse de :

Mr DUPERRON Cyril, Christian

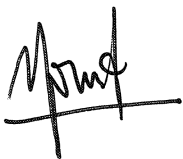
intitulée :

« Estimation du débit de filtration glomérulaire par la détermination de la clairance plasmatique de la créatinine exogène chez le chien adulte et sain de race Berger Allemand »



**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Hervé LEFEBVRE**

**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON**



**Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Jacques POURRAT**

**Vu le : 10/08/08
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Gilles FOURTANIER**



BIBLIOGRAPHIE

- ADER JL, SUC JM
“Physiologie rénale, physiologie cardiovasculaire”
Physiologie 2, Paris, J.B. Bailliere, 1980 : 309p.
- BAYLIS C
“Glomerular filtration and volume regulation in gravid animal models”
Baillieres Clin Obstet Gynaecol, 1987, 1 : 789-813.
- BEXFIELD NH, HEIENE R, GERRITSEN RJ
“Effects of age and bodyweight on the glomerular filtration rate in healthy dogs”
[Abstract]
Vet Clin Pathol, 2006, 35 : 489-490.
- BEXFIELD NH, HEIENE R, GERRITSEN RJ, RISOEN U, ELIASSEN KA, HERRATGE ME, MICHELL AR
“Glomerular filtration rate estimated by 3-sample plasma clearance of iohexol in 118 healthy dogs” [Abstract]
J Vet Intern Med, 2008, 22 : 66-73.
- BRAUN JP, LEFEBVRE HP, WATSON ADJ
“Creatinine in the Dog : A Review”
Vet Clin Pathol, 2003, 32 : 162-179.
- CRAIG AJ, SEGUELA J, QUEAU Y, MURGIER P, CONCORDET D, FLEEMAN LM, MIMOUNI P, BRAUN J-P, GERMAIN C, LEFEBVRE HP
“Redefining the reference interval for plasma creatinine in dogs : effect of age, gender, body weight, and breed [Abstract]. Research abstract program of the 24th annual ACVIM forum. Louisville, KY, May 31- June 3, 2006.
J Vet Intern Med, 2006, 20 : 697-709.
- CONRAD KP
“Possible mechanisms for changes in renal hemodynamics during pregnancy : studies from animals models”
Am J Kidney Dis, 1987, 9 : 253-259.
- DROST WT, COUTO CG, FISCHETTI AJ, MATTOON JS, IAZBIK CA
“Comparison of glomerular filtration rate between greyhounds and non-greyhounds dogs”
J Vet Intern Med, 2006, 20 : 544-546.
- ENGLISH PB, FILIPPICH LJ, THOMPSON HL
“Clinical assessment of renal function in the dog with a reduction in nephron number”
Austr Vet J, 1980, 56 : 305-312.

- EVANS GO
“Post-prandial changes in canine plasma creatinine”
J small Anim Pract, 1987, **28**: 311-315.
- FINCO DR
“Measurement of glomerular filtration rate via urinary clearance of inulin and plasma clearance of technetium Tc 99m pentetate and exogenous creatinine in dogs”
Am J Vet Res, 2005, **66** : 1046-1055.
- FINCO DR, BROWN SA, CROWELL WA, BARSANTI JA
“Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass”
Am J Vet Res, 1991, **52** : 1029-1032.
- FINCO DR, COULTER DB, BARSANTI JA
“Simple, accurate method for clinical estimation of glomerular filtration rate in the dog”
Am J Vet Res, 1981, **42** : 1874-1877.
- FINCO DR, TABARU H, BROWN SA, BARSANTI JA
“Endogenous creatinine clearance measurement of glomerular filtration rate in dogs”
Am J Vet Res, 1993, **54** : 1575-1578.
- HEIENE R, MOE L
“Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog : a review”
J Vet Intern Med, 1998, **12** : 401-414.
- HUBERT B, TEICHNER M, FOURNEL C, MONIER JC
“Spontaneous familial systemic lupus erythematosus in a canine breeding colony”
J Comp Pathol, 1998, **98** : 81-89.
- JEYABALAN A, CONRAD KP
“Renal function during normal pregnancy and preeclampsia”
Front Biosci, 2007, **1** : 2425-2437.
- KAMPA N, BOSTROM I, LORD P, WENNSTROM U, OHAGEN P, MARIPUU E
“Day-to-day variability in glomerular filtration rate in normal dogs by scintigraphic technique”
J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med, 2003, **50** : 37-41.
- LANE IF, SHAW DH, BURON SA, DONALD AW
“Quantitative urinalysis in healthy Beagles puppies from 9 to 27 weeks”
Am J Vet Res, 2000, **61** : 577-581.
- LAROUTE V, CHETBOUL V, ROCHE L, MAUREY C, COSTES G, POUCHOLON JL, DE LA FARGE F, BOUSSOUF M, LEFEBVRE HP
“Quantitative evaluation of renal function in healthy Beagle puppies and mature dogs”
Res Vet Sci, 2005, **79** : 161-167.

- LEFEBVRE HP, JEUNESSE E, CONCORDET D, FERRE P, DE LE FARGE F, LAROUTE V, GIRAUDÉL J, WATSON ADJ
“Assessment of glomerular filtration rate using plasma exogenous creatinine clearance test : preliminary results in a healthy canine population”
J Vet Intern Med, 2004, **18** : 415.
- LEVINSKY NG, LEVY M
“Clearance techniques”
Handbook of physiology. Section 8 : Renal physiology ; Orloff J, Berliner BW ; *American Physiological Society, Washington*, 1973, 103-113.
- LINGAAS F, COMSTOCK KE, KIRKNESS EF, SORENSSEN A, AARSKAUG T, HITTE C, NICKERSON ML, MOE L, SCHMIDT LS, THOMAS R, BREEN M, GALIBERT F, ZBAR B, OSTRANDER EA
“A mutation in the canine BHD gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog”
Hum Mol Genet, 2003 ; **12** : 3043-3053.
- MEDAILLE C, TRUMEL C, CONCORDET D, VERGEZ F, BRAUN JP
“Comparison of plasma/serum urea and creatinine concentrations in the dog : a 5-year retrospective study in a commercial veterinary clinical pathology laboratory”
J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med, 2004, **51** : 119-123.
- MOE L, LIUM B.
“Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in 51 German Shepherd dogs”
J Small Anim Pract, 1997, **38**, 498-505.
- NARAYANAN S, APPLETON HD
“Creatinine : A Review”
Clin Chem, 1980, **26** : 1119-1126.
- O’CONNELL JMB, ROMEO JA, MUDGE GH
“Renal tubular secretion of creatinine in the dog”
Am J Physiol, 1962, **203** : 985-990.
- O’CONNOR WJ, SUMMERILL RA
“The effects of a meal of meat on glomerular filtration rate in dogs at normal urine flows”
J Physiol (Lond), 1976, **256** : 81-91.
- PERRIN épouse MARTIN S
“La sélection du Berger allemand”
Th : Med. Vet. : Lyon, Université Cl. Bernard : 2003. 203pp.
- REST JR, FORRESTER D, HOPKINS JN
“Familial vasculopathy of German shepherd dogs”
Vet Rec, 1996 Feb, **138** : 144.

- ROSSER EJ Jr.
“German shepherd dog pyoderma”
Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2006, **36** : 203-211.
- ROSSER EJ Jr.
“German shepherd dog pyoderma : a prospective study of 12 dogs”
J Am Anim Hosp Assoc, 1997, **33** : 355-363.
- SMITH H
“The kidney. Structure and function in health and disease”
NY : Oxford University Press ; 1951.
- TABARU H, FINCO DR, BROWN SA, COOPER T
“Influence of hydration state on renal functions of dogs”
Am J Vet Res, 1993, **54** : 1758-1764.
- THOMPSON KG, JONES LP, SMYLIE WE, QUICK CB, SEGRE GV, MEUTEN DJ, PETRITES-MURPHY MB
“Primary hyperparathyroidism in German shepherd dogs : a disorder of probable genetic origine”
Vet Pathol, 1984, **21** : 370-376.
- THORESEN SI, TVERDAL A, HAVRE GN, MORBERG H
“Effects of storage time and freezing temperature on clinical chemical parameters from canine serum and heparinized plasma”
Vet Clin Pathol, 1995, **24** : 129-133.
- VAN DEN BROM WE, BIEWENGA WJ
“Assessment of glomerular filtration rate in normal dogs : Analysis of the Cr-EDTA clearance and its relation to several endogenous parameters of glomerular filtration”
Res Vet Sci, 1981, **30** : 152-157.
- WATSON ADJ, CHURCH DB, FAIRBURN AJ
“Postprandial changes in plasma urea and creatinine concetrations in dogs”
Am J Vet Res, 1981, **42** : 1878-1880.
- WATSON ADJ, LEFEBVRE HP, CONCORDET D, LAROUTE V, FERRE JP, BRAUN JP, CONCHOU F, TOUTAIN PL
“Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs : comparison with other methods and proposed limited sampling strategy”
J Vet Intern Med, 2002, **16** : 22-33.
- WEIR JA, YAGER JA, CASWELL JL, PARKER WM, JOHNSTONE IB, BASRUR PK, EMMS C
“Familial cutaneous vasculopathy of German shepherds : clinical, genetic and preliminary pathological and immunological studies”
Can Vet J, 1994, **35** : 763-769.

- WISSELINK MA, BOUW J, der WEDUWEN SA, WILLEMSE A
“German shepherd dog pyoderma : a genetic disorder”
Vet Q, 1989, **11** : 161-164.
- WISSELINK MA, KOEMAN JP, van den INGH TSGAM, WILLEMSE A
“Investigations on the role of flea antigen in the pathogenesis of German shepherd dog pyoderma”
Vet Q, 1990, **12** : 21-28.
- WISSELINK MA, KOEMAN JP, van den INGH TSGAM, WILLEMSE A
“Investigations on the role of staphylococci in the pathogenesis of German shepherd dog pyoderma”
Vet Q, 1990, **12** : 29-34.

Sites internet :

- [http : //www.berger-allemand.org/](http://www.berger-allemand.org/).
“S.C.B.A. Société du Chien de Berger Allemand”
- [http : //www.fci.be/home.asp](http://www.fci.be/home.asp).
“federation cynologique international. For dogs worldwide”
- [http : //www.scc.asso.fr/](http://www.scc.asso.fr/).
“Société Centrale Canine”

Et :

Encyclopédie du Berger allemand, Royal Canin, Aniwa publishing, 2003.

ANNEXE 1

Standard de la Fédération cynologique internationale (FCI)
N°166/05.05.1994/F

TRADUCTION : Dr. J.-M. Paschoud et Prof. R. Triquet.

ORIGINE : Allemagne.

DATE DE PUBLICATION DU STANDARD D'ORIGINE EN VIGUEUR : 30.08.1991

CLASSIFICATION F.C.I. : Groupe 1 Chiens de berger et de bouvier sauf chiens de bouvier
suisses
Section 1 Chiens de berger
Avec épreuve de travail.

UTILISATION : Chien d'utilité, de berger et de service polyvalent.

ASPECT GENERAL : Le Berger allemand est de taille moyenne, légèrement plus long que haut, vigoureux, bien musclé, avec ossature sèche ; construction générale solide.

PROPORTIONS IMPORTANTES :

Hauteur au garrot :

Mâles : 60-65 cm

Femelles : 55-60 cm

La longueur du tronc dépasse la hauteur au garrot de 10-17%.

COMPORTEMENT ET CARACTERE : Dans son comportement et son caractère, le Berger allemand doit être pondéré, bien équilibré, sûr de lui, absolument naturel, parfaitement inoffensif (sauf quand il est excité), vigilant et docile. Il doit faire preuve de courage, avoir un caractère bien trempé et posséder l'instinct du combat, afin de réunir les conditions qui le rendent apte à être un chien d'accompagnement, de garde, de protection, de service et de travail sur troupeaux.

TETE : Elle est cunéiforme, bien proportionnée à la taille (sa longueur est à peu près égale aux 40% de la hauteur au garrot), sans être lourde ni trop allongée, sèche dans son aspect général et d'une largeur modérée entre les oreilles.

De face et de profil, le front n'est que peu bombé, sans ou avec un sillon medio-frontal faiblement marqué.

Le rapport entre la longueur du crâne et celle du chanfrein est de 1 : 1. La largeur du crâne doit être à peu près égale à sa longueur. Vu de dessus, des oreilles au bout du nez, le crâne va en s'amenuisant régulièrement ; par une dépression crânio-faciale (stop) inclinée, mais pas très prononcée, il se raccorde à un museau en forme de coin. Les mâchoires supérieures et inférieures sont fortement développées. Le chanfrein est rectiligne ; un chanfrein camus (concave) ou busque n'est pas souhaité. Les lèvres, bien tendues et jointives, sont de couleur foncée.

Truffe : Doit être noire.

Denture : Elle doit être robuste, saine et complète (42 dents selon la formule dentaire). Le Berger allemand a un articulé en ciseaux, c'est-à-dire que les incisives supérieures viennent se placer en ciseaux devant les incisives inférieures.

L'articulé en tenailles, le prognathisme supérieur et le prognathisme inférieur constituent des défauts, de même que la présence d'espaces libres trop importants entre les dents (dents écartées). Une arcade incisive rectiligne est également un défaut. Les maxillaires doivent être fortement développés, pour assurer une profonde implantation osseuse des dents.

Yeux : De grandeur moyenne, en amande, quelque peu obliques et non proéminents. Leur couleur doit être aussi foncée que possible. Des yeux clairs et perçants qui modifient l'expression naturelle du chien ne sont pas souhaités.

Oreilles : Le Berger allemand a des oreilles dressées de grandeur moyenne, portées bien droites et symétriques (pas tirées latéralement en position oblique) ; avec leur pavillon tourné vers l'avant, elles se terminent en pointe. L'oreille semi-dressée ou tombante est un défaut. Quand le chien est au repos ou en action, une oreille portée couchée vers l'arrière n'est pas un défaut.

COU : Robuste, bien musclé et sans laxité de la peau de la gorge (fanon). Il forme avec le tronc (horizontale) un angle d'environ 45°.

TRONC : La ligne du dessus va sans rupture visible depuis l'encolure bien sortie en passant par le garrot bien développé et par le dos très légèrement incliné vers l'arrière à la croupe

légèrement oblique. Le dos est ferme, robuste et bien musclé. Le rein est large, fortement développé et bien musclé. La croupe, longue et légèrement oblique (angle d'environ 23° sur l'horizontale) doit se fondre dans l'attache de la queue sans solution de continuité de la ligne du dessus.

POITRINE : Elle doit être modérément large avec un sternum aussi long et bien marqué que possible. La hauteur de la poitrine doit mesurer environ les 45 à 48% de la hauteur au garrot. Les côtes doivent être modérément cintrées. Un thorax en tonneau est tout aussi défectueux qu'un thorax aux côtes plates.

QUEUE : Elle atteint au moins le jarret, mais ne doit pas dépasser le milieu du métatarse ; le poil à sa face inférieure est un peu plus long ; elle est portée tombante en décrivant une légère courbe ; quand le chien est excité ou en action, elle se relève d'avantage, mais sans aller au-dessus de l'horizontale. Toute correction chirurgicale est interdite.

MEMBRES :

MEMBRES ANTERIEURS : Vus de tous les côtés, les antérieurs sont d'aplomb ; vus de devant, ils sont parfaitement parallèles. L'omoplate et le bras sont de même longueur et bien appliqués contre le tronc grâce à une musculature puissante. L'angle formé par l'omoplate et le bras mesure idéalement 90°, pratiquement jusqu'à 110°. Ni en station ni en action, les coudes ne doivent être décollés ou serrés.

Vus de tous les côtés, les avant-bras sont droits et parfaitement parallèles entre eux, secs et dotés de muscles fermes. La longueur des métacarpes mesure environ un tiers de celle de l'avant-bras ; il forme avec ce dernier un angle d'environ 20 à 22°. Aussi bien un métacarpe trop incliné (plus de 22°) qu'un métacarpe trop droit (moins de 20°) sont préjudiciables à l'utilité du chien, tout spécialement en ce qui concerne sa capacité d'endurance. Les pieds sont arrondis, les doigts sont bien serrés et arqués, les coussinets sont durs sans tendance à se crevasser ; les ongles sont robustes et de couleur sombre.

MEMBRES POSTERIEURS : Les postérieurs sont légèrement inclinés vers l'arrière, tout en restant, vus de derrière, parallèles entre eux. La cuisse et la jambe sont d'une longueur presque identique et forment un angle d'environ 120°. Les cuisses sont puissantes et bien musclées.

Les jarrets sont fermes et robustes ; le métatarse, sous le jarret, est perpendiculaire au sol.

Les pieds ont les doigts serrés, légèrement arqués ; les coussinets sont durs et de couleur foncée ; les ongles sont robustes, courbes et également de couleur sombre.

ALLURES : Le Berger allemand est un trotteur. Les angulations et la longueur des membres doivent être si bien équilibrées que, sans oscillation notable de la ligne du dessus, les postérieurs peuvent s'engager vers l'avant sous le corps et les antérieurs couvrir un terrain égal. Toute tendance à une surangulation des postérieurs diminue la fermeté et l'endurance, et est préjudiciable aux capacités d'utilisation du chien. En présence de rapports corrects entre la structure générale et les angulations, on obtient des allures de grande amplitude au ras du sol sans signe apparent d'effort. Au trot, régulier et calme, la tête tendue vers l'avant et la queue légèrement relevée forment, de la pointe des oreilles par la nuque et le dos jusqu'au bout de la queue, une ligne du dessus souple, harmonieuse et ininterrompue.

PEAU : Elle est (souple) appliquée sans former de plis.

ROBE :

TEXTURE ET POIL : Le pelage correct du Berger allemand est un poil double avec un sous-poil. Le poil de couverture doit être aussi dense que possible, droit, rude et bien couché. Le poil est court sur la tête y compris la face interne du pavillon des oreilles, sur la face antérieure des membres, sur les pieds et sur les doigts ; il est un peu plus long et plus fourni sur le cou. A la face postérieure des membres il s'allonge jusqu'au niveau du carpe ou du jarret, en formant des culottes d'ampleur modérée derrière les cuisses.

COULEUR DU POIL : Noir, avec des marques brun rouge, brunes ou jaunes jusqu'à gris clair. Noir et gris unicolore, le gris étant charbonné (ombré). Manteau et masque noir. De petites taches blanches discrètes sur le poitrail ou une coloration très claire à la face interne des membres sont tolérées, mais pas recherchées. La truffe doit être noire dans toutes les variétés de couleur. L'absence de masque, des yeux clairs à perçants, des marques claires à blanchâtres sur le poitrail et à la face interne des membres, des ongles d'une couleur claire et le bout de la queue rouge seront pénalisés en tant que signes de pigmentation insuffisante.

Le sous-poil est d'un gris léger ; le blanc n'est pas admis.

TAILLE ET POIDS :

Mâles : hauteur au garrot : 60 à 65 cm

poids : 30 à 40 kg

Femelles : hauteur au garrot : 55 à 60 cm

poids : 22 à 32 kg

DEFAUTS : Tout écart par rapport à ce qui précède doit être considéré comme un défaut qui sera pénalisé selon sa gravité.

DEFAUTS GRAVES :

- Tout écart du présent standard qui serait préjudiciable à l'aptitude au travail du chien.
- Défauts des oreilles : oreille attachée latéralement, trop bas, semi-tombante, tirée latéralement en position oblique, dressée sans fermeté.
- Défauts importants de pigmentation.
- Résistance générale fortement réduite.
- Défauts de denture : tout écart de l'articulé en ciseaux et de la formule dentaire, mis à part les défauts éliminatoires.

DEFAUTS ELIMINATOIRES :

- Chiens faibles de caractère, mordeurs ou nerveusement peu équilibrés.
- Chiens affectés d'une grave dysplasie de la hanche vérifiée.
- Chiens affectés de déformations au niveau des oreilles et de la queue.
- Chiens affectés de malformations.
- Défauts de denture, en cas d'absence d'une prémolaire (PM) 3 plus une autre dent, ou une canine, ou une PM4, ou une molaire (M) 1 ou M2, ou au total trois dents ou plus.
- Chiens affectés de défauts des mâchoires : prognathisme inférieur de 2 mm et plus, prognathisme supérieur, ensemble des incisives en position bout à bout.
- Plus d'un centimètre en plus ou en moins de la taille prescrite par le standard.
- Albinisme.

- Couleur blanche de la robe (même si les yeux et les ongles sont de couleur foncée).
- Poil double long : poil de couverture long, mou, mal couché, avec sous-poil, formant des franges aux oreilles et aux membres, des culottes touffues et une queue touffue avec drapeau dans la partie inférieure.
- Poil long : poil long et mou, sans sous-poil, en général avec formation d'une raie dans l'axe du dos, franges aux oreilles, aux membres et à la queue.

N.B. : Les mâles doivent avoir deux testicules d'apparence normale complètement descendus dans le scrotum.

